A Monsieur le Doyen Roger
Hommage respectueux
Arloing

EXPOSÉ DES TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Dr FERNAND ARLOING

LYON
A. REY, IMPRIMEUR-ÉDITEUR DE L'UNIVERSITÉ
4, RUE GENTIL, 4

Juillet 1919

EXPOSÉ DES TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

TITRES SCIENTIFIQUES ET FONCTIONS

TITRES UNIVERSITAIRES

Docteur en Médecine, 1902.
Agrégé des Facultés de Médecine, 1910.

FONCTIONS UNIVERSITAIRES

Moniteur de Clinique médicale, 1903.
Chef des Travaux adjoint du Laboratoire de Médecine expérimentale (Service des Diagnostics bactériologiques), 1906-1912.
Chef de Laboratoire de Clinique médicale, 1907-1912.
Chef des Travaux du Laboratoire de Médecine expérimentale, depuis 1913.

FONCTIONS HOSPITALIÈRES

Externe des Hôpitaux de Lyon, 1895-1897.
Interne des Hôpitaux de Lyon, 1897-1902.
Chef du Service des Diagnostics bactériologiques des Hôpitaux, 1906-1912.

ENSEIGNEMENT

Conférences de Bactériologie clinique (Laboratoire de Médecine expérimentale), 1906-1914.

Démonstrations pratiques de Bactériologie, 1906-1914.

Conférences a la Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu (Service de M. le Professeur Teissier), 1907-1911.

Chargé du Cours de Médecine expérimentale et de la Direction du Laboratoire, mai-novembre 1911.

Chargé du Cours de Bactériologie (création de ce Cours), 1916-1919.

Conférences et Travaux pratiques de Bactériologie (Médecine 3e année N. R.), 1915-1919.

Chargé du Cours de Médecine expérimentale, 1916-1919.

Chargé du Cours de Pathologie générale, 1916 à 1919.

Cours d'Hygiène fusionné avec le Cours de Bactériologie, 1918.

***

Pendant notre suppléance du Cours de Médecine expérimentale, en 1911, nos leçons ont porté sur l'*Etude expérimentale des troubles du rythme cardiaque* (arythmies, tachycardies, bradycardies, etc.) et sur l'*Etude expérimentale et clinique des bruits de souffles cardio-vasculaires*.

Nous avons réalisé devant les élèves les *Expériences classiques de Chauveau sur le cheval* (prise de tracés cardiographiques à l'aide de la sonde intracardiaque, création d'une insuffisance aortique expérimentale, etc.).

Le Cours de Bactériologie, ainsi que les Travaux pratiques, devenus obligatoires pour les Etudiants de 3e année (nouveau régime), nous ont été confiés par le Conseil de la Faculté depuis 1916, date à laquelle le nouveau statut des Etudes médicales en a nécessité la création.

Cet enseignement ainsi individualisé a succédé aux Conférences de Bactériologie pratique faites depuis 1901 au Laboratoire de Médecine expérimentale par MM. les professeurs Nicolas et Paul Courmont, puis par nous-même.

Le *Programme* des cours comporte une *première partie* de Bactériologie générale : Physiologie générale des virus, l'Œuvre pastorienne, Biologie des Bactéries (cultures, colorations, inoculations), Réactions humorales (séro-réaction, déviation du complément, etc.), Vaccination, Immunité.

La *seconde partie* traite de la Bactériologie médicale et clinique appliquée à l'étude des principales espèces microbiennes pathogènes, leur recherche et leur diagnostic en clinique (microbes des suppurations, des méningites, des pleurésies, des affections pulmonaires, des maladies typhoïdes, des angines, etc.).

Les Élèves sont exercés dans les séries de Travaux pratiques à la technique des cultures et des colorations, à la recherche du staphylocoque, du streptocoque, du gonocoque, du méningocoque, du bacille diphtérique, du bacille de Koch, etc., à l'examen des divers séro-diagnostics et à la préparation des sérums thérapeutiques (sérum antidiphtérique, antitétanique, etc.).

Nous avons suivi dans les Cours de Pathologie générale, dont nous avons eu la charge pendant trois années, le programme établi par notre regretté collègue Lesieur : Principes généraux de la Médecine, Méthodes scientifiques, Evolution historique des Doctrines médicales ; Actions mécaniques, physiques, chimiques ; Intoxications et Auto-intoxications ; Diathèses et Maladies de la Nutrition ; Actions parasitaires et microbiennes ; Infection et Immunité ; Prédisposition et Hérédité ; etc.

SERVICES PUBLICS

Inspecteur départemental adjoint de l'Hygiène publique depuis 1917.

Membre de la Commission sanitaire du Département du Rhône depuis 1917.

FONCTIONS DIVERSES

Chef du Service des Sérums thérapeutiques a l'Institut bactériologique de Lyon, 1900-1915.

Médecin du Dispensaire antituberculeux de Lyon depuis 1906.

Président de Section de la Classe de la Lutte antituberculeuse (Exposition urbaine de Lyon), 1914.

Médecin de l'Hôpital auxiliaire n° 101 (U. F. F), 1914-1919.

Délégué régional adjoint de l'Assistance aux Convalescents militaires (XIV[e] Région), 1914-1919.

Membre de la Commission technique du Comité départemental d'Assistance aux Militaires réformés pour tuberculose, depuis août 1916.

Médecin de la Section du Dispensaire pour les Militaires tuberculeux réformés, depuis août 1916.

Médecin de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon, 1918.

Administrateur de la Société des Amis de l'Université de Lyon, 1911.

Rapporteur au Congrès de l'Association française pour l'Avancement des Sciences, Lyon, 1906.

Rapporteur au VII[e] Congrès international contre la tuberculose, Rome, 1912.

Rapporteur au I[er] Congrès international de Pathologie comparée, Paris, 1912.

Secrétaire général du XII[e] Congrès français de médecine, Lyon, 1911.

DISTINCTIONS

Récompensé par l'Académie de Médecine (Concours du prix François-Joseph Audiffred, 1903).

Officier d'Académie, juillet 1912.

Chevalier du Mérite agricole, 1913 (à l'occasion du Congrès de Pathologie comparée).

Commandeur du Nichan-Iftikar, 1913 (à l'occasion du Congrès de l'Association française pour l'Avancement des Sciences à Tunis).

Délégué par M. le Ministre de l'Instruction publique au Congrès international contre la Tuberculose de Rome, 1912.

SOCIÉTÉS SAVANTES

Membre de la Société médicale des Hôpitaux de Lyon.
Membre correspondant de l'Association internationale contre la Tuberculose.
Membre correspondant de la Société d'Etudes scientifiques sur la Tuberculose.
Membre de la Société médico-chirurgicale militaire de la XIVe Région.
Membre de la Société de Pathologie comparée.
Membre de la Société des Sciences vétérinaires de Lyon.
Membre de l'Association française pour l'Avancement des Sciences.
Membre de la Société d'Anthropologie de Lyon.

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

Nous divisons l'exposé de nos travaux en trois parties :

1° Médecine expérimentale et Bactériologie.

2° Médecine expérimentale et Clinique.

3° Médecine expérimentale et comparée.

Cette classification résulte de notre orientation scientifique issue de l'Enseignement de S. Arloing et de ses Elèves au laboratoire de Médecine expérimentale de la Faculté et de celui de M. le professeur Teissier, à la Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu.

Nous avons pu également bénéficier, aux côtés de S. Arloing, des ressources du laboratoire de Physiologie de l'Ecole nationale vétérinaire qui fut à Lyon, avec Chauveau, le berceau de l'Expérimentation appliquée à la Médecine, et y poursuivre aussi des recherches de Pathologie comparée.

PREMIÈRE PARTIE

MÉDECINE EXPÉRIMENTALE ET BACTÉRIOLOGIE

APPLICATIONS
AU DIAGNOSTIC, AU PRONOSTIC ET AU TRAITEMENT
DES MALADIES INFECTIEUSES

Nous analysons dans la première partie de l'exposé de nos travaux ceux ayant trait à la Bactériologie, non seulement générale et expérimentale, mais dans ses rapports et ses applications à la clinique.

A côté d'une importante contribution à l'étude du *bacille de la tuberculose*, on trouvera des publications se rapportant à d'autres *microbes pathogènes*.

ÉTUDES SUR LA TUBERCULOSE

UNITÉ ET VARIABILITÉ DU BACILLE
ANTITOXINES ET AGGLUTININES TUBERCULEUSES
SÉROTHERAPIE. SÉROAGGLUTINATION
RÉACTIONS A LA TUBERCULINE
IMMUNISATION ANTITUBERCULEUSE

ÉTUDES BACTÉRIOLOGIQUES DIVERSES

DIPHTÉRIE. FIÈVRE TYPHOÏDE. CHARBON
CHARBON SYMPTOMATIQUE

ÉTUDES SUR LA TUBERCULOSE

Sous l'impulsion de Chauveau et de S. Arloing s'est poursuivie activement à Lyon l'étude de la tuberculose. Nous ne pouvions échapper à ce mouvement scientifique, aussi ce vaste sujet a-t-il retenu particulièrement notre attention.

Depuis une vingtaine d'années, nos travaux ont porté sur plusieurs points du problème se reliant les uns aux autres en partant de l'étude du bacille pour aboutir à l'immunisation et à la prévention contre la tuberculose.

Les méthodes générales de vaccination reposant pour la plupart sur l'inoculation d'un virus atténué ou transformé, nous avons désiré mieux connaître la *constitution morphologique* du bacille de Koch, réaliser la *variabilité des caractères végétatifs* du microbe sous l'influence des agents physiques, examiner, en même temps que les *facteurs de la virulence*, les *modalités expérimentales et anatomo-pathologiques de la tuberculose*.

Les doctrines actuelles, attribuant au milieu intérieur (humeurs et cellules) un rôle capital dans la lutte contre les maladies virulentes, nous ont orienté vers l'étude des *réactions humorales engendrées par l'infection tuberculeuse*.

Convaincu de la nécessité et de l'importance d'un diagnostic précoce et de la connaissance de l'intensité des *réactions de défense* contre le bacille, nous avons étudié le *séro-diagnostic*, le *séro-pronostic*, les diverses *réactions à la tuberculine*, et avons obtenu, croyons-nous, des notions nouvelles sur la nature, la signification et la valeur comparative de ces réactions.

Enfin, nous avons tenté de donner une conclusion thérapeutique à nos efforts par nos travaux sur *l'immunisation antituberculeuse (sérothérapie, tuberculinothérapie, vaccinothérapie)*.

L'analyse de ces ouvrages est présentée dans les six chapitres suivants.

I. — MÉTHODES DE COLORATION ET MORPHOLOGIE DU BACILLE DE LA TUBERCULOSE

Les bactériologistes ont préconisé diverses méthodes de coloration du bacille de la tuberculose, se proposant, tantôt de rendre plus aisément décelable dans les produits pathologiques le microbe infectant, tantôt, suivant leurs opinions sur la signification théorique et pratique de celles-ci, de mieux mettre en évidence la morphologie et la constitution intime du bacille.

Parmi les diverses méthodes publiées, nous avons fait l'étude critique, comparativement au procédé classique de Ziehl, des méthodes de Much, de Spengler, de l'antiformine et enfin du Ziehl-formol préconisée par le Dr Biot, de Mâcon. Cette dernière coloration nous a permis de faire des constatations intéressantes sur les granulations métachromatiques de l'agent de la tuberculose et de discuter leur valeur au point de vue de la biologie des bactéries.

*
* *

Sur les colorations de Ziehl, de Much et de Spengler et sur le procédé de l'antiformine pour la recherche du bacille tuberculeux. (En collaboration avec M. Méleck.)

Congrès français de Médecine, 12e session, Lyon, octobre 1911.

Nous avons étudié, au point de vue de la recherche pratique et clinique du bacille de Koch dans les produits pathologiques, trois procédés nouveaux de coloration directe du bacille tuberculeux en les comparant à la méthode de Ziehl.

La *méthode de Much*, ou de Gram modifiée, ne montre pas un nombre de bacilles plus considérable que celle de Ziehl. Elle n'est donc pas supérieure au point de vue diagnostique. Par contre, et encore cela n'a rien d'absolu, la méthode de Much révèle, peut-être avec plus de netteté que le Ziehl, la structure homogène ou granuleuse du bacille. La recherche des granulations, colorées par cette méthode et décrites par Much comme forme de résistance

dite sporulée du microbe, comporte de très réelles difficultés et exige une grande habitude de la part de l'observateur.

Le *procédé de Spengler*, consistant à colorer le produit bacillifère par le Ziehl, avec contre-coloration par l'alcool picriqué, montre avec une très grande netteté des bacilles d'un beau rouge sur un fond jaune pâle. Parfois, cette méthode permet de trouver des bacilles en plus grande abondance que le procédé de Ziehl simple. Presque toujours, les bacilles colorés, se détachant sur un fond très transparent, sont plus détaillés dans leur constitution.

Pour la pratique journalière, ces minimes avantages ne compensent pas la longueur plus grande des manipulations, et surtout les difficultés que comporte l'observation microscopique d'une préparation aussi faiblement colorée.

De son côté, la méthode de Ziehl, malgré ses imperfections, donne des résultats satisfaisants dans la pratique courante du diagnostic bactériologique.

Le *procédé à l'antiformine* est assez intéressant par ses résultats, surtout si l'on s'adresse à une technique simplifiée.

L'agitation du produit suspect pendant dix minutes, suivie d'une centrifugation d'égale durée, séparée d'une seconde centrifugation par un lavage du culot à l'eau salée, est un moyen pratique simple. Comme l'ont vu divers auteurs, la teneur pour 100 de la solution d'antiformine doit varier suivant le produit à examiner.

La solution à 15 pour 100 est insuffisante pour dissoudre tous les éléments cellulaires ; celle à 20 pour 100 est le plus souvent suffisante, et l'on a raison de dire qu'on risque en dépassant 30 pour 100 d'altérer les bacilles que l'on doit colorer ensuite par la méthode de Ziehl.

Sur la coloration des granulations du bacille de Koch. (En collaboration avec M. René Biot.)

Société d'Etudes scientifiques sur la tuberculose (juin 1913.)

Parmi les diverses méthodes de coloration du bacille de Koch récemment préconisées, la méthode à la fuchsine-formol, découverte en 1901 par Camille Biot, nous a paru digne d'être étudiée spécialement, non seulement à cause de sa simplicité, mais aussi parce qu'elle permet l'étude de certains détails de constitution intime du bacille de la tuberculose.

La *technique* peut être ainsi résumée.

1° Etaler le produit à examiner en couche très mince (cette précaution prend dans ce cas une réelle importance) ; 2° colorer avec la solution de Ziehl à chaud, qu'on laissera ensuite agir pendant deux à trois minutes ; 3° sans laver à l'eau, décolorer à l'acide azotique au quart, puis à l'alcool absolu ; pousser cette décoloration aussi loin que possible ; 4° laver à l'eau, puis traiter par le formol du commerce à 40 volumes pendant trois minutes au moins ; 5° laver à l'eau, laisser sécher, examiner à l'immersion.

Les bacilles se détachent très nettement, avec une belle teinte violet noir, sur le fond clair, non recoloré de la préparation. Avec une technique toujours identique, on obtient des colorations plus ou moins foncées, dues probablement à la constitution ou au degré d'évolution du bacille. Ces différences d'intensité de teintes peuvent s'observer sur une même préparation et le corps bacillaire revêt, suivant les cas cliniques de tuberculose pulmonaire, les aspects différents bien connus, déjà décrits par de nombreux auteurs : long, court, grêle, trapu, etc.

Le procédé de C. Biot nous a donné le moyen d'étudier les *granulations protoplasmiques contenues à l'intérieur du bacille de Koch.*

Lorsqu'on a affaire à des bacilles du type granuleux, le protoplasma intergranulaire (qui a été appelé par certains auteurs fuchsinophile) a une coloration moins intense que les granulations elles-mêmes qui se détachent avec leur coloration violet noir. Le protoplasma de certains bacilles semble se condenser à la périphérie, revêtant l'aspect d'une gaine renfermant les granulations. Parfois même, par suite de la disparition du protoplasma intergranulaire, les bacilles ont l'aspect de vraies chaînettes dont les grains sont séparés par des espaces clairs.

La coloration de Biot, comme la coloration de Fontès, met en évidence dans certains bacilles des *granulations protoplasmiques polaires* dont le volume et l'aspect éveillent l'idée d'une spore sans permettre toutefois leur identification avec ces formations.

Ces granulations terminales sont tantôt uni-, tantôt bipolaires : elles ne se voient pas dans tous les bacilles d'aspect granuleux, et on les rencontre d'une façon relativement rare. Généralement elles paraissent plus volumineuses, et sont toujours beaucoup plus intensément colorées que les granulations du corps bacillaire proprement dit. Si bien que dans certains cas on trouve deux granulations très noires, situées aux deux extrémités du bacille, encadrant des granulations plus petites et plus claires.

La coloration fuschine-formol donne des résultats non moins intéressants en ce qui concerne les *granulations isolées* que l'on rencontre parfois dans les produits pathologiques et que Much a particulièrement étudiées.

L'identité parfaite de teinte et de volume existant entre ces granulations et celles du microbe lui-même permet de conclure à leur origine bacillaire.

Toutefois les granulations acido-résistantes colorées par la fuschine-formol ne peuvent pas être absolument identifiées avec les granulations gramophiles décrites par Much et considérées par lui comme des formes de résistance du bacille de Koch.

Recherche du bacille de Koch dans les tissus par la coloration au Ziehl-formol (Méthode de C. Biot). (En collaboration avec MM. R. Bretton et J.-F. Martin.)

Société d'Etudes scientifiques sur la tuberculose, février 1914.

Nous avons appliqué la coloration par le Ziehl-formol à la recherche des bacilles dans des coupes d'organes (ganglions, foie ou rate) de cobayes tuberculisés expérimentalement. Les résultats obtenus sont excellents et permettent d'étudier aisément les bacilles et les diverses granulations qui les constituent.

A signaler toutefois que, pour obtenir une bonne coloration, la *technique* doit être ainsi réglée :

1° Fixer les pièces dans un liquide autre que le formol, alcool absolu par exemple, et faire une bonne inclusion à la paraffine de façon à obtenir aisément des coupes très minces de 2 μ d'épaisseur ; 2° la chaleur altérant rapidement les coupes histologiques et produisant la rétraction des cellules rend plus apparents les interstices qui deviennent ainsi une cause d'erreur, il faut donc colorer à froid et laisser séjourner la préparation pendant dix heures environ dans une solution de Ziehl ordinaire, à froid ou mieux à l'étuve à 37 degrés ; 3° laver rapidement sous un léger courant d'eau ; 4° décolorer à froid par l'acide azotique au quart, c'est-à-dire pousser la décoloration jusqu'à ce qu'une teinte rose de la coupe ne réapparaisse pas au lavage ; le temps de décoloration varie de cinq à quinze minutes ; 5° laver à grande eau et plonger les coupes dans la solution commerciale de formol à 40 volumes pendant quinze minutes environ ; 6° déshydrater en passant par la série des alcools ; éclaircir au xylol, monter au baume.

Comme il était à supposer, la *morphologie du bacille dans les coupes* est

absolument superposable à celle du microbe dans les sécrétions tuberculeuses. Ces formes sont :

a) Bacilles non granuleux, fortement colorés, d'une façon homogène, en violet noir ;

b) Bacilles non granuleux, moins colorés, de teinte rose ;

c) Bacilles granuleux, plus ou moins longs, à gros grains violet noir, et parfois à corpuscules polaires volumineux teintés encore plus intensément ;

d) Bacilles réellement moniliformes ou réduits à des granulations disposées linéairement et dont la membrane enveloppante paraît avoir complètement disparu ;

e) Dans d'autres cas on ne distingue que la gaine bacillaire comme vide de son contenu, fortement réfringente, à reflets rose clair ;

f) Enfin on peut rencontrer des formes en haltères, analogues à celles décrites par Fontès.

Nous avons observé dans certaines régions des coupes de nombreux *corpuscules arrondis* colorés en noir ou en violet noir, de teinte absolument identique à celle des bacilles contenus dans le même champ de la préparation ou dans des champs voisins, pouvant prêter à diverses interprétations.

Avant d'identifier ces figures avec les granula de Much, il est permis de penser qu'on est en présence de bacilles coupés plus ou moins perpendiculairement à leur axe. On remarque, en effet, autour de quelques-uns de ces points teintés en violet noir une sorte d'auréole ou de halo clair, réfringent, qui semble correspondre à la membrane d'enveloppe du bacille. Or, cette auréole n'existe jamais autour des masses protoplasmiques dont le type concorde avec celui des granula de Much que nous n'avons jamais pu nettement identifier au niveau des lésions tuberculeuses.

L'interprétation que nous proposons de ces diverses figures s'explique aisément, car si le plan de la coupe atteint le corps bacillaire obliquement, il en résulte un aspect en sifflet au lieu d'une section régulièrement circulaire, réalisant un aspect cocciforme lorsque le rasoir a tranché le bâtonnet perpendiculairement.

Etude de la constitution du bacille de la tuberculose. Signification des granulations métachromatiques du bacille. (En collaboration avec M. R. Bretton.)

Mémoire en cours de publication.

L'emploi de diverses colorations appliquées au bacille de Koch nous a permis d'examiner le problème toujours à l'étude de la constitution de ce microbe, de la signification des corpuscules métachromatiques du bacille et de discuter à leur propos leur identification avec les granulations de Much, leur mode d'apparition dans les produits pathologiques et les cultures ainsi que leurs relations avec les formes cliniques évolutives de la tuberculose.

D'après leur condition d'apparition, nous sommes amenés à conclure que *les corpuscules métachromatiques du bacille de la tuberculose trahissent un état de dégénérescence* du microbe.

En clinique, on les constate surtout dans les formes chroniques et atténuées de l'infection tuberculeuse. Nos résultats concordent avec ceux déjà publiés par Piéry et Mandoul, par Philibert. Expérimentalement, nous les avons fait naître par cytolyse bactérienne dans un pus tuberculeux soumis au vieillissement ou dans une culture par bactériolyse à l'aide de sérums spécifiques divers. Nous avons fait apparaître les granulations métachromatiques en cultivant les bacilles sur des milieux rendus dysgénésiques par acidification progressive. La *virulence* des bacilles ainsi dégénérés, étudiée par inoculation, s'est montrée *atténuée*.

Les granulations du bacille de Koch représentent en somme une forme cytologique possédant au minimum toutes les propriétés fondamentales du bacille normal, et en particulier l'acido-résistance.

Cette forme, correspondant à une moindre vitalité du bacille, se montre susceptible de transformation inverse, c'est-à-dire que peuvent réapparaître la forme bacillaire, la virulence et l'acido-résistance normales.

L'état granulaire du protoplasma du bacille tuberculeux semble tenir en dehors du vieillissement de la souche bacillaire à l'*action sur celle-ci des humeurs antituberculeuses du terrain infecté.*

On peut admettre généralement que ces granulations, susceptibles de reproduire la tuberculose par inoculation, représentent une forme de résistance du virus tuberculeux.

II. — VARIABILITÉ DES CARACTÈRES VÉGÉTATIFS DU BACILLE DE LA TUBERCULOSE

Parmi les bactéries pouvant présenter un polymorphisme morphologique végétatif et pathogène, S. Arloing a montré que le bacille de la tuberculose, germe unique mais adapté de la tuberculose des hommes et des animaux, occupait une des premières places.

Dans le but de faire varier sa virulence, nous avons étudié dans une série d'expériences complétant les tentatives de S. Arloing, l'action de divers *agents physiques* sur le bacille tuberculeux : *oxygène*, *ozone*, *émanation de radium*, *chauffage discontinu, température continue*, *milieux nutritifs*.

*
* *

OXYGÈNE SOUS PRESSION

Influence de l'oxygène sous pression sur le bacille de Koch en culture liquide.
Société de Biologie, mars 1900.

L'influence de l'air ou de l'oxygène comprimés sur la végétabilité et la virulence de quelques microbes a été étudiée par divers expérimentateurs, parmi lesquels P. Bert, Pasteur et Joubert, Chauveau, Wossnessenski, Neumann.

Nous avons examiné l'action de ces facteurs physiques sur les cultures homogènes du bacille de la tuberculose au double point de vue de la *végétabilité* et de la *virulence*.

A. — La culture est propagée à la fois à l'air libre et à la pression de 2 atmosphères et demie d'oxygène pur, correspondant à la tension de l'oxygène dans l'air pur comprimé à 12 atmosphères et demie. Dès le troisième jour, tandis que les cultures à l'air libre sont assez abondantes, les ballons exposés à l'oxygène comprimé sont pauvres, à peine troublés. La richesse de la culture est environ triple de l'autre, dans les ballons cultivés à l'air libre.

De plus, la pullulation semble se faire au fond du matras, dans les

cultures comprimées, au lieu d'être répandue uniformément dans toute la masse du milieu liquide.

Une tension d'une atmosphère et demie d'oxygène seulement exerce les mêmes effets. Reportés à l'air libre, des ballons restés trois semaines sous 2 atmosphères et demie de pression ne manifestèrent aucun retour du pouvoir végétatif. En outre, des ballons ensemencés avec une goutte de ces cultures restèrent stériles.

L'*oxygène sous pression* (d'une atmosphère et demie à 2 atmosphères et demie) exerce donc sur les cultures homogènes du bacille tuberculeux en milieu liquide une *action dysgénésique très marquée*.

La compression agit plus par sa durée que par son intensité.

B. — L'influence dysgénésique de l'oxygène comprimé fait disparaître la virulence de ces cultures qui deviennent *incapables d'infecter le lapin, même par voie sanguine*.

OZONE

Action de l'air ozonisé sur le bacille de la tuberculose. (En collaboration avec le professeur agrégé Bordier.)

Congrès de l'Association française pour l'Avancement des Sciences, Paris 1900, et *Archives d'Electricité médicale*, janvier et février 1901.

Au moment où nous avons entrepris notre travail, l'action bactéricide de l'ozone avait été encore peu étudiée. Marmier et Abraham l'avaient constatée sur les microbes de l'eau, de Christmas sur la bactéridie charbonneuse, le staphylocoque doré, les bacilles d'Eberth et de Löffler. Nous ne connaissions pas d'expériences faites sur le bacille tuberculeux.

A. — L'air ozonisé produit par un appareil à haute fréquence traversait, par un dispositif spécial, des tubes contenant des cultures sur pommes de terre de bacilles tuberculeux humains. Le dosage était fait au moyen d'un liquide arsenical.

Après six séances d'exposition à un air ozonisé de 1,28 milligramme à 0,50 milligramme par litre, les cultures ozonisées sont très peu développées, maigres; leur intensité est à celle des tubes témoins comme 1 à 4.

B. — La *virulence* a été considérablement atténuée par l'ozonisation,

étant donné qu'après l'inoculation au lapin et au cobaye les cultures ozonisées n'ont jamais dépassé l'infection ganglionnaire régionale, tandis que les bacilles témoins ont engendré en trois semaines une généralisation tuberculeuse.

L'ozone a donc exercé une *action dysgénésique et atténuatrice* sur le bacille de la tuberculose.

ÉMANATION DU RADIUM

Action de l'émanation du radium sur la végétabilité et la virulence du bacille tuberculeux humain en culture homogène.

Rapport à la Caisse des Recherches scientifiques, 1913.

Nous avons imaginé un dispositif spécial de ballons permettant d'y faire pénétrer, après production du vide à leur intérieur, une certaine quantité d'air chargé d'émanations de radium.

Le récipient à cultures d'une capacité de 300 centimètres cubes contenait 100 centimètres cubes d'eau peptonée glycérinée ensemencée avec une dose uniforme de 15 gouttes de culture homogène.

L'air qui venait remplir le ballon était chargé de toute l'émanation produite par une solution de sel de radium donnant dans l'émanatorium de 50 mètres cubes de la clinique de M. le professeur J. Teissier, une quantité moyenne de 200 à 400 unités électrostatiques, ce qui revient approximativement à la dose de millimicrocurie (0,6 à 1,5) par litre d'air.

Nous avons répété la mise en charge des flacons de culture avec l'émanation trois fois pendant les six semaines durant lesquelles nos ballons ont été laissés à l'étuve à 37 degrés. Trois séries d'expériences ont été faites pour permettre de comparer les résultats.

La végétation s'est effectuée aussi bien dans les ballons chargés d'émanation que dans les témoins et même pour trois ballons-émanation il a paru que le développement était plus intense (dans un cas presque huit fois plus que normalement), surtout pendant la première semaine, tant en présence de l'atmosphère radiée permanente qu'après que la culture primitivement émanée était reportée à l'air libre.

Donc, si même elle n'active pas légèrement la *végétabilité* en bouillon

du bacille humain en cultures homogènes, l'émanation de radium n'entrave pas le développement de ce bacille.

Les bacilles soumis à l'émanation ne subissent aucune modification de leur *morphologie* ou de leur *colorabilité*. Leur *virulence* aussi reste intacte.

Les émanations de radium ont été sans action sur les propriétés culturales ou pathogènes du bacille tuberculeux de S. Arloing.

TEMPÉRATURE

Action du chauffage sur la virulence des cultures solides de bacilles tuberculeux humains. (En collaboration avec M. Gaté.)

Rapport à la Caisse des Recherches scientifiques, 1911.

Nous avons tenté de modifier l'activité des bacilles humains poussant sur pomme de terre en chauffant à 60 degrés une émulsion fine de ces bacilles dans de l'eau salée pendant quinze, quarante-cinq, soixante ou soixante-quinze minutes, et en l'inoculant ensuite au cobaye sous la peau de la cuisse. Les résultats obtenus sont très irréguliers. Dans une série d'expériences, le chauffage atténua dans une certaine mesure la sévérité de l'infection. Les cobayes inoculés survécurent trente ou cinquante jours de plus que les témoins.

La tuberculose revêtit chez eux une allure un peu particulière, frappant très faiblement les ganglions et la rate, mais faisant subir au foie la dégénérescence graisseuse avec ascite.

Action du chauffage sur la végétabilité et la virulence de cultures homogènes liquides de bacilles tuberculeux humains. (En collaboration avec M. Gaté.)

Rapport à la Caisse des Recherches scientifiques, 1912.

La végétabilité du bacille humain homogène n'est pas modifiée par le chauffage à 58, 55, 52, 50, 48 et 46 degrés, pendant dix, vingt, trente ou quarante minutes. Le chauffage à 60 degrés, même s'il n'est appliqué que pendant dix minutes, fait perdre au bacille sa végétabilité, mais non entièrement sa virulence.

Nous avons propagé pendant six mois les six souches de nos cultures chauffées de 58 à 46 degrés, puis inoculé à des doses variables dans la veine

du lapin ou sous la peau du cobaye, sans aboutir à des conclusions fermes au sujet de leur virulence.

A noter toutefois, qu'au cours d'injections successives chez le lapin de cultures de moins en moins chauffées faites en vue d'obtenir une immunité antituberculeuse, les animaux ont paru anaphylactisés vis-à-vis du bacille et ont succombé très rapidement après la réinoculation.

Sur l'obtension de cultures homogènes de tuberculose humaine pouseant à 46 degrés. (En collaboration avec M. Chattot).

Rapport à la Caisse des Recherches scientifiques, 1911.

Partant d'une souche de bacilles tuberculeux humains en culture homogène que S. Arloing avait accoutumée à végéter jusqu'à 42 degrés, nous avons pu faire pousser des cultures dérivées de cette souche jusqu'à + 46 degrés en élevant progressivement et lentement en un an la température de l'étuve.

Nous avons été empêché d'étudier les propriétés pathogènes et vaccinantes de ces cultures, et de voir si une race spéciale avait été ainsi créée, qui, reportée à 37 degrés, aurait gardé les propriétés des bacilles poussant depuis plus d'un an à + 46 degrés.

MILIEUX NUTRITIFS

Sur la variabilité des caractères végétatifs et pathogéniques des cultures homogènes de bacilles tuberculeux humains et bovins.

Rapport à la Caisse des Recherches scientifiques, 1913.

Dans le but d'apporter une nouvelle contribution aux nombreux faits déjà connus de malléabilité du bacille de la tuberculose, nous nous sommes efforcé en modifiant pendant deux ans les techniques de leur culture de *rendre leurs caractères primitifs de végétabilité et de virulence* aux souches de bacilles tuberculeux humains ou bovins que S. Arloing a si profondément modifiés à ces deux points de vue en les habituant à végéter dans la profondeur d'un bouillon glycériné, en cultures homogènes.

Les souches sur lesquelles nous avons expérimenté poussaient ainsi depuis dix-huit ans (bac. humains) et depuis treize ans (bac. bovins).

A. Modifications des caractères culturaux. — En variant légèrement la composition du bouillon nutritif et en nous abstenant d'agiter journellement les cultures, nous avons obtenu respectivement avec nos deux souches homogènes des *cultures en voile* à la surface du *bouillon*.

Le voile se développait assez rapidement en une mince pellicule qui recouvrait toute la surface du liquide ; par places se formaient des centres d'épaississement qui progressivement donnaient à l'ensemble de la culture l'aspect classique.

Toutefois, on peut relever quelques différences : le bacille humain donnait un voile plus sec, plus faible et plus grenu que le bacille bovin dont la culture vélamenteuse était plus exubérante et très fortement plissée. Au bout de quelques jours, des fragments de voile se détachaient et tombaient au fond du ballon, y engendrant une culture homogène typique.

En reportant sur *pomme de terre glycérinée* les voiles des cultures liquides, nous avons obtenu des cultures moins abondantes, plus irrégulières avec quelques colonies saillantes, d'aspect plus sec pour le bacille humain que pour la souche bovine.

Par la suite, bacilles humains et bacilles bovins se développèrent abondamment en donnant l'un et l'autre à la surface de la pomme de terre une couche crémeuse de teinte brunâtre, et dans l'eau glycérinée placée au fond du tube une culture trouble uniforme.

Les bacilles en question sont acido-résistants, mais d'assez nombreux individus se laissent décolorer par les acides ou prennent le violet simple ainsi que le Gram.

En somme, malgré les artifices de culture, *les bacilles* considérés *n'ont pu être ramenés entièrement aux caractères classiques des cultures du virus tuberculeux originel.*

Les souches de bacilles tuberculeux poussant en cultures homogènes en bouillon, créées par S. Arloing, possèdent donc des caractères acquis, qui paraissent suffisamment fixés pour faire de ces bacilles des *races spéciales*.

B. Modifications de la virulence. — L'inoculation dans la veine du lapin des nouvelles cultures en voile sur bouillon et sur pomme de terre a

créé une infection à allure septicémique amenant la mort en quatre à cinq semaines avec hypertrophie de la rate dont les frottis contiennent des bacilles, mais sans lésions tuberculeuses visibles dans les autres viscères, sauf quelques rares tubercules pulmonaires.

Les inoculations sous-cutanées n'ont donné chez le lapin que de petits abcès locaux, et chez le cobaye un ulcère caséeux, de l'adénite inguinale et sous-lombaire et la tuberculisation des viscères, mais sans lésions microscopiques.

En somme, la virulence des bacilles homogènes se retrouve là avec ses caractéristiques.

Malgré la modification d'aspect de leurs nouvelles cultures, *les bacilles ont conservé le pouvoir pathogène des souches homogènes d'où ils découlent.*

III. — FACTEURS DE LA VIRULENCE DU BACILLE DE LA TUBERCULOSE

Les divers facteurs de ce complexe que représente la virulence d'un microbe pathogène sont difficiles à individualiser. En ce qui concerne le bacille de Koch, le problème est, on le reconnaîtra, encore plus particulièrement délicat et obscur en raison de la marche rapide ou au contraire de l'extrême lenteur qui peuvent présider à l'évolution du processus bacillaire.

En dehors de ses poisons bien étudiés comme agents de la caséification ou de la sclérose, ou de l'action pharmacodynamique de sa toxine totale, la tuberculine, nous avons cherché dans l'étude du mécanisme de la *toxicité immédiate des émulsions bacillaires* l'explication de certains syndromes observés dans la tuberculose et dans le *pouvoir chimiotactique du microbe*, la cause intime de ses *propriétés tuberculigènes ou septicémiques* et la raison de certaines *localisations* ou de certaines *formes anatomo-pathologiques* récemment étudiées.

Etude graphique de la toxicité des émulsions de bacilles de Koch sur des sujets tuberculeux.

Société de Biologie, décembre 1903.

Depuis longtemps, on connaît les terribles effets produits par de fortes doses de tuberculine chez les porteurs de lésions bacillaires.

Plus récemment, von Behring, Thomassen, S. Arloing, Neufeld, ont signalé des troubles très graves et parfois mortels après l'injection intraveineuse à des sujets tuberculeux d'émulsions de bacilles de Koch. S. Arloing a montré que ces troubles sont dus à la toxicité des émulsions et principalement à la partie liquide de celles-ci.

Nous avons repris cette étude en nous attachant à recueillir plus particulièrement les *troubles circulatoires et respiratoires à l'aide de la méthode graphique*, chez le veau, le mouton, la chèvre et le chien tuberculisés expérimentalement.

1° *Effet des émulsions sur les chiens tuberculisés.* — Quelques secondes après l'introduction de la *première dose* dans la jugulaire, la circulation et la respiration offrent des troubles très alarmants : chute énorme de la pression artérielle, pulsations petites, précipitées, quelquefois couplées, dyspnée profonde, entrecoupée de véritables arrêts de la respiration. Ces graves désordres se calment peu à peu; la pression artérielle remonte graduellement, tout en restant au-dessous de la normale; le cœur se ralentit, les pulsations augmentent d'énergie; la respiration se maintient accélérée.

A l'injection de la *seconde dose*, on constate déjà une accoutumance; celle-ci devient complète aux injections ultérieures. Les effets qui suivent ces dernières sont une chute graduelle de la pression sanguine, un affaiblissement du cœur et de la respiration, de petites crises convulsives, un resserrement de la pupille, une prostration extrême, l'expulsion par l'intestin d'un peu de mucus sanglant. La mort peut survenir au bout d'une heure et demie à deux heures après la première injection. Dans nos expériences, la dose mortelle a été de o gr. 75 par kilogramme de poids vif, contenant o gr. o3 de bacilles et o gr. 72 d'eau stérilisée.

A l'autopsie : violente congestion de la muqueuse intestinale, surtout au niveau du duodénum, comme dans l'intoxication diphtérique (J. Courmont, Doyon et Paviot).

2° *Effets de la tuberculine sur des chiens tuberculisés.* — Les effets immédiats de la première injection peuvent manquer, mais habituellement ces effets, ainsi que l'accoutumance aux doses ultérieures, se sont montrés à peu près identiques pour la tuberculine et les émulsions. La dose mortelle n'a été que de 0 gr. 82 par kilogramme de poids vif; mort en vingt et une heures avec hypothermie. Suffusions sanguines du grand cul-de-sac gastrique; vive congestion de la partie terminale du gros intestin.

3° *Effets des émulsions de bacilles et de la tuberculine sur des chiens sains.* — Aux mêmes doses que précédemment, les émulsions et la tuberculine sont *remarquablement tolérées.* Pas de troubles immédiats de la circulation et de la respiration; pas de miction, pas de diarrhée, pas d'hyperthermie; effets consécutifs insignifiants.

4° *L'accoutumance à la tuberculine n'entraîne pas l'accoutumance à l'émulsion de bacilles.* — Bien qu'ils se ressemblent, les effets de l'émulsion et ceux de la tuberculine sur le tuberculeux ne sont pas identiques. Lorsqu'un organisme ne réagit plus aux injections successives de tuberculine brute dans le sang, si on lui donne par la voie veineuse 1 centimètre et demi d'émulsion à 1/25, on voit immédiatement apparaître les grandes perturbations de la circulation et de la respiration qui caractérisent l'injection d'une première dose de tuberculine ou d'émulsion.

Les émulsions de bacilles renferment donc des principes toxiques très dangereux pour les sujets tuberculeux qui diffèrent légèrement dans la tuberculine. La toxicité retentit violemment au début sur le cœur, les vaisseaux et la respiration ; la mort survient en hypotension par affaiblissement cardiaque. Les centres respiratoires sont moins vivement affectés que les centres cardiaques.

Cette hypersensibilité a été appelée par Ch. Richet « anaphylaxie ». On voudra bien reconnaître que nos recherches ont mis en évidence cette *anaphylaxie en ce qui concerne les poisons du bacille de Koch.* Les symptômes que nous avons observés sont ceux qui se développent au cours de tout état anaphylactique, en particulier, dans l'anaphylaxie sérique. Nous sommes les premiers, croyons-nous, à en avoir fait l'étude graphique.

I. — Variations du pouvoir chimiotactique en rapport avec la virulence du bacille tuberculeux. (En collaboration avec M. H. Gimbert.)

Mémoire pour le « Livre jubilaire de M. le professeur J. Teissier », décembre 1909.
Société de Biologie, 15 janvier 1910.

II. — Des rapports entre la virulence et le pouvoir chimiotactique du bacille tuberculeux. (En collaboration avec M. H. Gimbert.)

Société médicale des Hôpitaux de Lyon, 18 janvier 1910.

Les effets pathogènes consécutifs à l'injection intraveineuse chez le lapin de diverses souches de bacilles tuberculeux sont essentiellement variables et donnent tantôt une tuberculose localisée au poumon, au foie, à la rate, une généralisation d'emblée ou une septicémie cachectisante.

Cessant de considérer le fait anatomique, si on se demande pourquoi tel bacille généralise ses lésions alors que tel autre les limite à un organe, on constate que les causes de leur virulence restent très obscures.

Etant donné ce que l'on sait du rôle joué par les leucocytes dans les infections en général, ainsi que dans la genèse et l'évolution des lésions tuberculeuses, nous nous sommes demandé si le pouvoir chimiotactique exercé sur les globules blancs par des bacilles tuberculeux de virulence variable se modifiait parallèlement aux nuances du pouvoir pathogène.

Par la méthode des sacs de baudruche inclus dans le péritoine du lapin, nous avons donc recherché le pouvoir chimiotactique exercé par les *bacilles tuberculeux en cultures solides*, *humains*, *bovins*, *aviaires* de virulences variables, par des *cultures homogènes de bacilles humains et aviaires* plus ou moins âgés, et enfin par une culture de *Timothée-bacilles*.

Ces diverses variétés du bacille tuberculeux possèdent un *pouvoir chimiotactique positif*. L'intensité de ce pouvoir chimiotactique est en *raison inverse de la virulence*. Plus la virulence est faible, plus grand est le nombre des leucocytes appelés.

La capacité chimiotactique qui semble s'exercer surtout sur les *polynucléaires* (85-90 pour 100) avec les bacilles de *virulence normale* et sur un nombre important de *grands mononucléaires* avec les souches *très virulentes* doit être conférée aux bacilles par des substances particulières détruites par le chauffage à 100 degrés. Les tableaux ci-après résument nos résultats :

Cultures sur milieu solide, âgées de quatre mois.

Variétés de bacilles	Pouvoir chimiotactique
—	—
Bacilles B (virulence forte)	415 leucocytes
Bacilles B (tués par chauffage à 100 degrés) . .	36 —
Bacilles H (virulence faible)	792 —
Bacilles G (virulence faible)	814 —
Bacilles aviaires (virulence normale)	514 —

L'activité chimiotactique positive se modifie au cours du développement des cultures et diminue à mesure qu'apparaît leur pouvoir tuberculigène.

Nous en avons fourni la démonstration à l'aide des cultures de tuberculose homogène qui n'acquièrent un pouvoir infectant qu'après un certain développement.

Cultures homogènes en bouillon.

Variétés de bacilles	Pouvoir chimiotactique
—	—
Culture âgée de cinq jours (virulence très faible) . .	1.994 leucocytes
Culture âgée de quatre semaines (virulence normale).	594 —
Culture âgée de trois mois (virulence forte). . . .	40 —
Culture aviaire, âgée de quatre semaines (virulence faible).	1.684 leucocytes

Bacilles acido-résistants.

Thimothée-bacilles, culture de quatre mois sur gélose	151 leucocytes

Liquides d'émulsion et de culture.

Eau salée à 7 pour 1.000	26 leucocytes
Bouillon de culture homogène.	4.535 —

Ces notions paraissent autoriser des hypothèses applicables aux faits cliniques. Par elles, on comprend qu'au moins une partie des propriétés dont l'ensemble constitue la virulence d'un bacille tuberculeux réside dans cette aptitude qu'a le microbe d'éloigner les phagocytes, ou du moins de ne provoquer l'afflux que d'un petit nombre de ces agents destructeurs. Grâce à ce

faible pouvoir chimiotactique, le bacille virulent pourra coloniser à l'aise, échapper à la destruction qui le menace, généraliser ses lésions.

Plus chimiotactique, partant moins pathogène, le bacille sera phagocyté par les nombreux leucocytes que sa présence attire. Et, si quelques individus se soustraient aux globules vigilants, ils n'engendreront que des lésions minimes et discrètes.

Mais le pouvoir chimiotactique n'est pas tout; il n'est qu'un élément de la virulence. Nous nous demandons néanmoins si ce pouvoir leucotropique ne doit pas être pris en sérieuse considération et s'il ne doit pas avoir sa place marquée à côté de l'action exercée par les poisons spéciaux du bacille de Koch *dans le déterminisme des localisations, dans la genèse et l'évolution des lésions tuberculeuses*.

A signaler les deux points suivants :

1° Le rôle joué par le coefficient individuel dans les réactions vis-à-vis d'une infection : ainsi trois variétés de bacilles attirent chez un lapin 149, 498 et 388 leucocytes pour 100 et chez un autre 1.116, 1.828 et 1.308 globules blancs ;

2° L'influence inhibitrice de la narcose opératoire trop prolongée sur la phogocytose : des souches bacillaires attirant 106, 308 et 108 leucocytes chez un animal endormi peu de temps n'en appellent que 6 et 8 chez un lapin longtemps anesthésié à l'éther.

IV. — MODALITÉS ET VARIABILITÉ DE L'INFECTION TUBERCULEUSE

L'expérimentation est d'accord avec l'observation clinique sur les modalités innombrables et la variabilité des formes de l'infection tuberculeuse.

L'Ecole lyonnaise en particulier, par les travaux expérimentaux de Chauveau sur la transmission de la tuberculose humaine au bœuf par la voie digestive, par ceux de S. Arloing sur la scrofule, de ses élèves, J. Courmont et L. Dor, J. Courmont et Denis, P. Courmont et Tixier, etc., par les leçons de

J. Teissier sur le rétrécissement mitral pur, les affections paratuberculeuses et les néphrites d'origine tuberculeuse, par les recherches de Poncet et de ses collaborateurs sur la tuberculose inflammatoire et le rhumatisme tuberculeux, apporté plus que toute autre une démonstration de la formule de Landouzy : « *Tuberculosis una, species mille* ».

Nous avons, pour notre part, contribué à l'étude de cette question en variant les *voies d'infection*, en supprimant par la splènectomie dans l'organisme tuberculisé un viscère *défensif*, en modifiant les *conditions circulatoires*, en multipliant les *réinfections tuberculeuses* et en examinant les *effets* d'une souche bacillaire spéciale *chez plusieurs espèces de vertébrés*.

On voudra bien trouver dans la troisième partie de cette publication le résumé de nos recherches sur *les relations et l'unité de la tuberculose humaine et de la tuberculose bovine*.

***

Sur l'infection tuberculeuse du chien par les voies digestives.

Société de Biologie, avril 1903.

La conférence de Koch au Congrès britannique de la tuberculose, en 1901, a remis en question l'infection des animaux par les bacilles de la tuberculose humaine, ainsi que la possibilité d'une infection généralisée sans lésion tuberculeuse à la porte d'entrée du virus.

Elle a été étudiée également par S. Arloing et Forgeot, par Calmette et Guérin, etc., au point de vue de l'infection tuberculeuse de l'homme pendant l'allaitement et la première enfance.

Sous l'influence de ces travaux, nous avons fait ingérer à sept chiens, animaux difficilement tuberculisables, des bacilles d'origine humaine entretenus en culture pure sur milieu solide, d'une virulence variable. Trois fois, soit dans 42 pour 100 des cas, l'ingestion a déterminé des lésions de l'intestin. Deux fois, en l'absence de toute lésion macroscopique et microscopique gastro-intestinale, le microscope a révélé des altérations tuberculeuses dans les ganglions périgastriques. De plus, deux fois, la tuberculose à point de départ intestinal s'est, quoiqu'on en ait dit, généralisée à la rate et aux poumons.

Nous avons cherché à favoriser l'infection directe de la muqueuse

gastrique en augmentant ou en diminuant l'acidité de l'estomac ou en altérant la face interne du viscère par des moyens mécaniques, chimiques ou trophiques (ischémie par ligature des artères périgastriques, section du pneumogastrique).

Malgré ces conditions, nous n'avons jamais pu réaliser l'inoculation directe de dedans en dehors des parois de l'estomac. C'est une preuve que les lésions tuberculeuses de la muqueuse stomacale se rattachent à une infection par des bacilles apportés par le courant sanguin.

Le chien est donc tuberculisable assez aisément par le virus humain, puisqu'il peut être infecté, même par la voie digestive. Les bacilles humains sont capables de franchir la muqueuse intestinale saine sans laisser de traces de leur passage, ainsi que cela avait déjà été constaté par Cornil et Dobroklonsky. Enfin, une infection tuberculeuse intestinale peut, avec le temps, s'étendre à tout l'organisme.

I. — Influence de la splénectomie sur la marche de l'infection par les bacilles de la tuberculose en cultures homogènes.

Société de Biologie, 10 décembre 1904.

II. — Influence de la splénectomie sur l'inoculation dans le péritoine de bacilles tuberculeux en cultures homogènes.

Société de Biologie, 11 février 1905.

Lorsqu'on injecte dans les veines du lapin des bacilles de la tuberculose donnant en bouillon des cultures homogènes, on provoque chez cet animal une infection aboutissant en trois ou quatre semaines à la mort et s'accompagnant de cachexie extrême et d'hypertrophie de la rate qui est farcie de bacilles, à l'exclusion des autres organes.

1° En raison de cette hypertrophie si marquée de la rate dans cette forme d'infection tuberculeuse, et du rôle protecteur important qu'on reconnaît à cet organe au cours des diverses septicémies en général, nous avons pratiqué la *splénectomie avant et au cours de l'infection intraveineuse.*

Dans ces conditions, la *splénectomie favorise* l'extension et la rapidité de

l'évolution des lésions tuberculeuses vers la caséification dans les divers organes qui d'ordinaire ne présentent pas de lésions tuberculeuses macroscopiques.

Ainsi, un lapin splénectomisé six jours avant l'injection intraveineuse de 1 centimètre cube de culture de tuberculose homogène meurt en dix-neuf jours avec un amaigrissement de 285 grammes alors que le témoin, splénectomisé, mais non inoculé, a survécu quarante-cinq jours à l'intervention. De plus, à l'autopsie, on trouve de nombreux tubercules petits et crus dans le poumon et dans le foie, alors que les autres organes sont généralement indemnes de lésions tuberculeuses visibles.

L'ablation de la rate faite avant l'infection permet l'édification de lésions tuberculeuses plus marquées que si elle est pratiquée après l'inoculation. Plus la splénectomie est faite tardivement, plus l'infection se rapproche par son type anatomique du type observé chez les animaux témoins. L'hypertrophie progressive de la rate et les cadavres bacillaires contenus dans la pulpe splénique au cours de l'infection réalisée en dehors de la splénectomie, ainsi que les lésions si nettes constatées dans les poumons lorsqu'on a pratiqué la splénectomie, constituent un ensemble de faits qui concourent à mettre en évidence le *rôle protecteur de la rate dans l'infection par les bacilles dits homogènes ou tuberculose à forme septicémique.*

La splénectomie faite plus ou moins longtemps après l'infection intraveineuse nous a permis de constater la charge progressive de la rate en bacilles. Ainsi, sur des frottis de rate enlevée trois jours après l'injection de 1 centimètre cube et demi de culture homogène, on trouve 3 à 4 bacilles par champ de microscope, alors qu'on en rencontre 15 à 20 sur les préparations de pulpe splénique prélevée quatorze jours après l'injection.

2° Le rôle protecteur de la rate contre l'infection tuberculeuse sanguine, que nous avons ainsi démontré, se manifeste-t-il aussi après *inoculation* du même virus *dans le péritoine?*

Dans les cas ordinaires, le bacille tuberculeux de S. Arloing, inoculé dans le péritoine du lapin, permet une survie de deux à trois mois avec conservation passable de l'état général. A l'autopsie, on trouve des tubercules épiploïques très petits et rares, sans autres lésions organiques.

Si on pratique la splénectomie simultanément avec ce mode d'infection, on constate qu'elle favorise chez le lapin et le cobaye l'envahissement bacil-

laire. La preuve en est que les animaux splénectomisés succombent plus rapidement, en vingt-cinq jours, avec des lésions épiploïques plus accusées que les témoins. Parfois, l'inoculation va jusqu'à produire la généralisation pulmonaire.

Malgré ces résultats positifs, la splénectomie, dans l'infection péritonéale, exerce une *action favorisante moins marquée que dans l'infection intraveineuse* par le même bacille.

Influence de l'anémie des organes sur l'installation des lésions tuberculeuses.
(En collaboration avec le professeur S. Arloing et M. J. Chattot.)

Académie des Sciences, 29 mai 1911.

Nous avons pensé qu'il serait facile d'étudier comparativement les suites des inoculations tuberculeuses dans des organes jouissant de leur circulation sanguine et dans des organes rendus exsangues et en nécrobiose depuis un temps plus ou moins long, en inoculant dans des testicules de béliers bistournés depuis un temps variable des bacilles humains peu virulents en culture liquide homogène ou des bacilles bovins très actifs cultivés sur pomme de terre glycérinée.

Dans la glande normale, les deux bacilles déterminaient des foyers caséeux importants deux mois après l'injection.

L'inoculation dans la *glande anémiée depuis un quart d'heure* ne donne lieu dans la profondeur à aucune réaction tuberculeuse. On ne voit se développer quelques foyers tuberculeux qu'au niveau de la couche tout à fait superficielle de l'organe où, à la suite de sa greffe dans le tissu conjonctif ambiant du pli de l'aine, les vaisseaux pénètrent peu à peu à travers l'albuginée et s'avancent insensiblement vers le centre du moignon.

Si l'inoculation est faite dans un testicule *anémié depuis un mois ou deux*, les bacilles ne déterminent pas de lésions dans la partie nécrobiosée et invascularisée de l'organe.

La tuberculisation des *ganglions lymphatiques* du pli de l'aine, infectés lorsque la zone périphérique néovascularisée devient malade, et ceux de la région sous-lombaire pris au cas de tuberculose centrale de l'organe vient confirmer les faits antérieurs.

La *tuberculose ne se développe donc pas dans un organe privé de circulation* par un moyen aseptique, que la nécrobiose date de quelques minutes ou de quelques mois. Les lésions apparaissent lorsque la circulation s'y rétablit secondairement, et seulement dans la zone où le tissu conjonctif accompagnant les vaisseaux se substitue au tissu primitif.

Ces faits expérimentaux sont susceptibles d'éclairer le *mécanisme de l'action curative du pneumothorax artificiel* dans la tuberculose pulmonaire.

Réinoculation de la tuberculose au cobaye. Conditions qui modifient ou troublent le résultat des expériences. (En collaboration avec M. André Dufourt.)

Société de Biologie, 26 février 1910.

La tuberculose est-elle, oui ou non, réinoculable dans le tissu conjonctif du cobaye? Telle est la question que nous avons soumise au contrôle d'expériences nouvelles parce qu'elle avait reçu des solutions différentes et qu'elle se rattache au problème si intéressant en clinique des réinfections ou superinfections tuberculeuses.

Robert Koch avait déclaré que, six semaines après une première inocutation, la réinoculation produit à peine une petite nécrose locale et respecte les ganglions correspondants. S. Arloing aurait observé la réinoculabilité. Il a vu que lorsque, six semaines après une inoculation faite à la cuisse, on en pratique une autre à la nuque, celle-ci détermine une infection descendante des ganglions pendant que la première actionne une infection à marche régulièrement ascendante.

J. Courmont et Lesieur auraient noté un insuccès presque complet de la réinoculation à la suite d'un mode particulier d'infection par friction à la surface de la peau.

Ces divergences tiennent-elles à la qualité du virus, à la dose inoculée, à l'intervalle qui s'est écoulé entre les deux inoculations, à la manière de rechercher les lésions de la réinoculation?

Pour saisir certaines conditions capables de modifier ou de troubler les résultats, nous avons institué les séries d'expériences suivantes : 1° inoculation et réinoculation avec des bacilles humains peu virulents retirés d'un cas d'adénie; 2° inoculation et réinoculation de bacilles humains très affaiblis

isolés d'une expectoration; 3° inoculation et réinoculation avec des bacilles bovins très actifs; 4° inoculation avec des bacilles bovins très actifs et réinoculation avec des bacilles humains affaiblis.

Nous pouvons conclure que :

1° Dans les cas où l'on a fait usage de *bacilles très actifs* pour la première inoculation, la diffusion rapide de l'infection dans les ganglions éloignés du point où le virus a été déposé peut faire croire à une réinoculation inexistante en réalité;

2° Par l'usage de *bacilles humains de virulence moyenne* ou *très faible*, la réinoculation est possible, bien que très limitée, pendant les quinze à vingt jours qui suivent la première inoculation;

3° Durant cette période, sous l'influence des bacilles humains susindiqués, l'organisme est même prédisposé à l'effet de la réinoculation (anaphylaxie microbienne) ;

4° Par l'usage de *bacilles bovins très actifs*, la résistance de l'organisme à une réinoculation arrive plus tôt que par l'emploi de bacilles humains de virulence moyenne;

5° Le jugement définitif sur l'échec d'une réinoculation ne peut être porté d'après un simple examen macroscopique, mais exige l'étude histologique des ganglions suspects;

6° La lésion locale, superficielle ou conjonctive, au siège de la réinoculation, a une plus grande valeur que celle des ganglions régionaux dans l'appréciation du succès ou de l'insuccès d'une réinoculation, surtout lorsqu'on a employé des bacilles très virulents.

En résumé, *la réinoculation est possible*, mais dans des conditions particulières, comme on vient de le voir; *la non-réinoculation est le cas le plus général* dès qu'il s'est écoulé un certain temps depuis la première infection et qu'un certain degré d'immunité a pu s'établir.

Evolution de l'infection tuberculeuse expérimentale par le bacille de Koch en culture homogène chez les mammifères, les oiseaux et les vertébrés à sang froid.

Société de Biologie, 16 avril 1910.

Au moment où nous avons réalisé ces recherches, qui nous ont demandé

un important matériel d'expériences, on ne connaissait de l'action pathogène spéciale du bacille humain modifié poussant en culture homogène que les descriptions de S. Arloing et de S. Arloing et P. Courmont sur la maladie expérimentale du lapin.

Après des injections intraveineuses, cet animal paraît succomber à une tuberculose infectieuse cachectisante, sans tubercules apparents. Des lésions occultes existent pourtant dans le foie et la rate, mais il faut les observer sur des coupes microscopiques.

Nous nous sommes proposé, dans ces inoculations comparatives faites sur la plupart des animaux de laboratoire, de saisir les effets communs à l'ensemble de ces animaux, ou les différences qui pourraient exister en passant d'une espèce ou d'un groupe à l'autre. Nous avons vu que, si le bacille en culture homogène a perdu une grande partie de son pouvoir tuberculigène, il exerce, au-dessus d'une certaine dose, une action très nocive sur les vertébrés les plus usités dans les laboratoires.

Par *ordre de réceptivité*, on citera : les *bovidés*, le *mouton*, la *chèvre*, le *lapin* et le *chien*, le *cobaye* parmi les mammifères; la *poule*, le *pigeon* parmi les oiseaux; la *grenouille*, les *poissons* parmi les vertébrés à sang froid. Le chien est particulièrement résistant.

Alors que le lapin est tué en vingt-cinq jours en moyenne par une dose de culture égale à 0,00004 de son poids, injectée dans la veine, on voit le veau succomber à la même dose en trente-cinq à quarante jours, le mouton à 0,00010 en quinze à vingt-trois jours, la chèvre à 0,00016 en trente à cinquante jours; le chien ne succombera qu'en cent-dix jours à une dose de 0,00011, ou même résistera à 0,00028 et 0,00050.

Ces injections s'accompagnent d'élévations thermiques continues considérables chez le veau, la chèvre et le mouton, rappelant la température de la typhobacillose humaine. On note un amaigrissement variant suivant les espèces de 17 pour 100 à 28 pour 100 du poids primitif.

La poule succombe en un mois à une dose de 0,0011 dans les veines, le pigeon en quarante ou cinquante jours à une dose analogue.

La grenouille et les poissons, inoculés dans le sac dorsal ou dans la cavité abdominale, meurent en dix à vingt-trois jours.

Les *lésions* les plus importantes siègent dans le poumon sur les ruminants, dans la rate et le foie chez le lapin; les lésions apparentes sont généra-

lement absentes chez le chien. Dans le poumon des ruminants, les lésions affectent le caractère des inflammations ordinaires de cet organe.

Quand les lésions portent sur les séreuses des mammifères, elles prennent les caractères des tubercules ; sur les séreuses des grenouilles et des poissons, elles sont constituées par des épanchements simples ou compliqués de tractus fibrineux.

Etude histologique des lésions tuberculeuses expérimentales produites par le bacille de Koch en culture homogène chez les mammifères, les oiseaux et les vertébrés à sang froid. (En collaboration avec M. P. Stazzi).

Société de Biologie, 14 mai 1909.

L'intérêt de cette étude est double. Elle montre, en effet, le caractère spécial des lésions produites par un bacille tuberculeux très modifié dans sa virulence, et les réactions particulières d'organismes différents en présence de ce bacille.

Elle a exigé un grand nombre d'inoculations et un nombre très considérable de coupes histologiques. Parmi les mammifères, nos travaux ont porté sur le bœuf, le mouton, la chèvre, le chien, le lapin et le cobaye ; parmi les oiseaux, sur la poule et le pigeon ; parmi les vertébrés à sang froid, sur la grenouille et deux espèces de poissons.

L'infection a été produite chez la grenouille par des injections dans le sac dorsal et dans le péritoine, chez les poissons dans la cavité abdominale seulement.

Le caractère dominant de l'action offensive du bacille en culture homogène est de *ne pas produire de localisations tuberculeuses macroscopiques* après l'injection d'une dose faible dans les vaisseaux.

Les lésions ne deviennent évidentes sur le lapin et les ruminants que si la dose injectée est relativement considérable.

Le chien et les oiseaux n'édifient pour ainsi dire aucune lésion en dehors de très rares petits amas de cellules rondes périvasculaires. La grenouille présente simplement du gonflement des follicules lymphatiques et les poissons des lésions à peine appréciables en dehors de la rate dont les vaisseaux sont dilatés et la pulpe riche en cellules pigmentées.

Sans entrer dans les détails, nous dirons que, *sur toutes les espèces animales, le pouvoir toxique des cultures homogènes domine le pouvoir*

tuberculigène. Les *lésions d'ordre toxique* sont donc les plus importantes; elles sont toutes du domaine de l'histologie. Nous signalerons l'hypertrophie de la rate, les altérations vasculaires, la dégénérescence hyaline et vitreuse, l'infiltration d'éléments cellulaires dans les organes parenchymateux.

Quant aux *lésions dérivant des bacilles*, elles sont polymorphes, tantôt d'aspect inflammatoire banal, tantôt tuberculiformes. Parmi les premières, nous citerons l'infiltration cellulaire diffuse des parenchymes (le foie ou le poumon, suivant les espèces), ainsi que des néoformations connectives et vasculaires. Les lésions tuberculiformes sont ainsi appelées par nous à raison de leur structure qui s'éloigne du type classique. Ces lésions, mal délimitées, souvent dépourvues de cellules géantes, constituent la *tuberculose non folliculaire*, selon l'expression couramment employée actuellement.



Fig. 1 — Coupe à travers le foie d'un lapin, inoculé dans les veines avec des bacilles humains en culture homogène. — Petit amas de cellules embryonnaires aux limites de trois lobules et empiétant sur les lobules (faible grossissement).

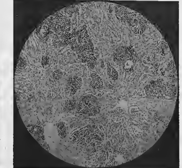


Fig. 2. — Coupe à travers le foie d'un cobaye inoculé dans le péritoine avec une forte dose de bacilles en culture homogène. Nombreux et volumineux amas de cellules embryonnaires interlobulaires ou intralobulaires.

Nous donnons à titre documentaire dans les figures 1 et 2 ci-jointes, exécutées d'après nos préparations et empruntées à une publication de S. Arloing et L. Thévenot, l'aspect des lésions non folliculaires dues au bacille tuberculeux en culture homogène dont nous parlerons souvent dans nos travaux.

La particularité suivante mérite d'être signalée et de fixer l'attention : *ces tubercules ou ces productions tuberculiformes n'évoluent jamais vers la caséification*, mais bien vers la transformation fibreuse avec néoformation vasculaire, c'est-à-dire *vers la guérison*.

Cette *évolution permet d'utiliser les cultures homogènes dans l'immunisation contre la tuberculose.*

Essais expérimentaux d'acclimatement, chez le bœuf, du virus tuberculeux humain.

Rapport à la Caisse des Recherches scientifiques, 1913.

Dans nos tentatives de modification de la virulence des bacilles humains, nous avons opéré suivant les suggestions d'Eber qui, par des passages successifs d'un bœuf à un autre, a tenté d'exalter pour les bovidés la virulence des microbes rencontrés dans des lésions tuberculeuses humaines. Nous estimons toutefois ne pas pouvoir souscrire aux idées d'Eber, car il nous semble plus exact de dire que, plutôt qu'ils n'exaltent la virulence, ces passages de bœuf à bœuf facilitent l'adaptation à leur organisme des bacilles issus de l'économie de l'homme adulte.

Nos essais ont porté sur deux jeunes bovins *inoculés* l'un dans la *cavité péritonéale*, l'autre sous la *peau de l'encolure* avec des bacilles humains très virulents. Ces deux animaux ont été sacrifiés un an après leur inoculation. Le veau qui avait subi l'inoculation intra-abdominale ne montra pas de lésions apparentes sérieuses viscérales ou ganglionnaires. Les coupes des ganglions mésentériques, les frottis ne contenaient pas de bacilles, du moins pour les fragments examinés. Aussi avons-nous abandonné dans la suite l'injection intrapéritonéale.

Le sujet infecté sous la peau du cou présenta un abcès froid local qui ne s'ulcéra pas. Après un certain temps, la fluctuation diminua ainsi que la sensibilité et le volume du ganglion préscapulaire.

A l'autopsie, on trouva une masse encapsulée, semi-fibreuse, du volume d'un petit œuf de poule, au centre de laquelle était une matière caséo-purulente. Cette matière fut délayée dans de l'eau salée physiologique et inoculée dans la jugulaire d'un jeune bovin, à la dose de 1 centimètre cube.

L'animal sacrifié après six mois ne montra aucune lésion appréciable, tandis que les cobayes inoculés sous la peau de la cuisse avec trois et cinq gouttes du produit présentèrent une tuberculisation discrète. Cette tentative de transformation ou d'acclimatement du bacille tuberculeux humain pour le bœuf n'a pas eu de résultat positif.

V. — RÉACTIONS HUMORALES OU LOCALES PROVOQUÉES PAR L'INFECTION TUBERCULEUSE APPLICATIONS AU DIAGNOSTIC ET AU PRONOSTIC

Les propriétés acquises par le sérum sanguin, les aptitudes réactionnelles générales et locales, les modifications des éléments figurés du sang développées sous l'influence de l'infection tuberculeuse, sont envisagées dans nos recherches sous les multiples aspects de la bactériologie générale, de l'immunité, du diagnostic et du pronostic.

L'étude biologique de ces réactions humorales, dans laquelle la Science française a joué le rôle d'initiatrice avec Chauveau, Toussaint, Bouchard, Charrin, Roger, Widal, etc. avant Behring et Kitasato, Ehrlich, Grüber, Pfeiffer, a pris toute son ampleur dans le domaine particulier de la tuberculose expérimentale et humaine en 1898 à la suite de la découverte par S. Arloing de la séroagglutination bacillaire. Ses travaux et ceux du professeur P. Courmont, appliquant cette découverte à la clinique journalière ainsi qu'au diagnostic et au pronostic de la tuberculose chez l'homme, ont contribué à ce progrès.

Entré depuis 1899 dans la voie de la *sérologie* et de la *sérothérapie tuberculeuses*, nous présentons ici nos recherches sur la production expérimentale des *antitoxines tuberculeuses* et sur les effets d'un *sérum antitoxique* ou *antituberculineux*, sur son *action chimiotactique*, sur les *agglutinines*, les *bactériolysines* et divers *anticorps* bacillaires, sur le *séro-diagnostic* et le *séro-pronostic* dans la tuberculose et, ces réactions se produisant au cours des *processus d'immunité*, sur leur comparaison avec les *réactions anaphylactiques aux poisons bacillaires (cuti-réaction, intradermo-réaction,*

ophtalmo-réaction) utilisées pour le *toxo-diagnostic* de l'infection tuberculeuse.

Avec la *figure neutrophile d'Arneth*, nous avons étudié les *modifications de la leucocytose* dues à la bacillisation de l'organisme, et mis en lumière la *signification des variations de l'équilibre leucocytaire* en les comparant au pouvoir agglutinant du sérum ou aux réactions d'intoxication.

Des applications à la clinique de ces *recherches hématologiques* sont réunies dans la deuxième partie de notre exposé.

∴

A. ANTITOXINES TUBERCULEUSES. — LE SÉRUM ANTITUBERCULINEUX

I. — Sur les propriétés chimiotaxiques d'un sérum antituberculineux. (En collaboration avec M. DE GEBHARDT.)
Société de Biologie, juin 1901.

II. — Pouvoir chimiotaxique de divers sérums se rattachant à la tuberculose.
Société de Biologie, mai 1902.

III. — Rapport entre l'action chimiotaxique de certains sérums antitoxiques se rattachant à la tuberculose et leur pouvoir agglutinant sur le bacille de Koch.
Société de Biologie, décembre 1902.

Les sérums appelés antituberculeux, qui ont montré sur le terrain expérimental un pouvoir antituberculineux, c'est-à-dire capable de neutraliser une certaine dose de tuberculine, et ont été préconisés par quelques auteurs dans le traitement des accidents toxiques de la tuberculose de l'homme se sont révélés peu antibacillaires. Aussi avons-nous recherché s'ils possédaient des propriétés leur permettant de réveiller l'action des agents défensifs de l'organisme, en particulier si ces sérums antitoxiques exerçaient sur les globules blancs une *action chimiotactique*.

Résumons la technique de l'emploi des sacs de baudruche comme pièges à leucocytes fréquemment employés par nous dans certains de nos travaux.

Les sacs stérilisés, remplis du liquide à observer, étaient inclus par laparotomie aseptique pendant vingt-quatre à quarante-huit heures dans la cavité péritonéale du lapin. Il faut éviter d'utiliser des animaux en gestation. Retirés

après vingt-quatre heures, on prélève après agitation une goutte de liquide où l'on numère les leucocytes dans cent carrés de l'hématimètre Hayem-Nachet. Nous apprécions donc le pouvoir chimiotactique par le nombre des leucocytes qu'un liquide ou une substance attire dans un volume égal à celui de 100 carrés-cubes de 1/5 de millimètre de côté et de 1/10 de millimètre de hauteur. Ce résultat s'exprime en abrégé : x leucocytes pour 100.

Nous avons ainsi observé qu'un sérum antituberculineux, fourni par une chèvre ayant reçu un grand nombre d'inoculations de bacilles sous la peau, jouit d'un pouvoir chimiotactique positif douze fois plus grand qu'un sérum de chèvre normal ou que du bouillon ordinaire de culture.

Ces liquides appellent respectivement 680, 62 et 24 leucocytes.

Pouvoir chimiotactique de sérum de chèvre normale

Comprenant :	49 leucocytes	62 leucocytes
Lymphocytes	1 p. 100	2 p. 100
Mononucléaires	13 —	6 —
Mono. à noy. pâle	3 —	2 —
Polynucléaires	83 —	90 —
Poly. éosinophiles	0 —	0 —

Pouvoir chimiotactique du sérum antituberculineux de chèvre

Comprenant :	234 leucocytes	445 leucocytes	680 leucocytes
Lymphocytes	1,5 p. 100	0 p. 100	1.3 p. 100
Mononucléaires	3 —	3,3 —	6,1 —
Mono. à noy. pâle	1,5 —	0 —	2,2 —
Polynucléaires	93 —	96,1 —	89,8 —
Poly. éosinophiles	1 —	0,5 —	8,4 —

Chez le cobaye, si sensible à l'infection tuberculeuse, le même sérum antituberculineux attire 19.900 leucocytes.

Un sérum antidiphtérique possédant 200 U. A. appelle 190 leucocytes.

Nous avons également comparé le sérum d'une chèvre normale à celui d'une autre chèvre ayant reçu de *nombreuses injections de suc filtré de lésions tuberculeuses naturelles du bœuf*. Ce dernier sérum jouissait également d'un pouvoir chimiotaxique positif plus élevé que celui du sérum de l'animal vierge.

Pour élargir cet ordre d'observations, nous avons étudié de la même manière le sérum d'une *vache saine*, celui d'une *vache très tuberculeuse* et enfin celui d'une *vache immunisée* comme la chèvre dont il a été question plus haut. Le sérum de la vache très tuberculeuse a attiré vingt-cinq fois plus de leucocytes (446 leucocytes par millimètre cube), que le sérum de la vache saine (18 leucocytes), et le sérum antituberculineux, cinq fois plus que celui de la vache très tuberculeuse (2.332 leucocytes).

Dans ces diverses expériences, nous avons observé un rapport entre l'intensité du pouvoir chimiotaxique et celle du pouvoir antituberculineux des sérums. Nous avons cherché la relation qui pouvait exister aussi entre le *pouvoir chimiotaxique* et le *pouvoir agglutinant* d'un sérum antituberculineux. Nous avons constaté que ces deux pouvoirs *s'élèvent simultanément*.

Restait à savoir si les diverses sortes de leucocytes attirés dans les sacs de baudruche se trouvent dans la même proportion que dans le sang normal. Ce rapport paraît influencé dans une assez large mesure par le pouvoir agglutinant du sérum. Le sérum le plus agglutinant et qui, par suite, attire le plus grand nombre de leucocytes en général, attire aussi le plus grand nombre de *polynucléaires*.

Un sérum dont le pouvoir agglutinant est de 1/20 appelle 30 leucocytes, dont 60 polynucléaires pour 100 leucocytes, tandis qu'avec un sérum agglutinant à 1/80, on trouve 579 leucocytes, dont 93 polynucléaires pour 100, ainsi qu'on le voit dans le tableau suivant :

I. Sérums de chèvres.

Pouv. aggl.	Sérum employé	Pouv. chimiotactique	Polyn. p. 100
1/20	S. chèvre normale	30	60
1/20	Mélange S. chèvre normale et S. chèvre suc tubercules.	35	73
1/30	S. chèvre suc tubercules . .	41	72
1/40	S. chèvre normale	55	89
1/80	S. chèvre tuberculosée . . .	579	93

II. Sérums de vaches.

Pouv. aggl.	Sérum employé	Pouv. chimiotactique	Polyn. p. 100
1/5	S. vache normale	19	»
1/10	S. vache tuberculeuse . . .	446	93
1/20	S. vache tuberculosée . . .	2.332	99

L'agglutination du bacille de Koch par un sérum spécifique s'accompagne-t-elle d'une action bactériolytique et bactéricide ?

Société de Biologie, juillet 1899.

Nous avons cherché si le sérum antituberculineux est agglutinant en même temps qu'il est antitoxique et s'il entraînerait, par contact, la résolution des bacilles de Koch en granulations et détruirait par ce moyen le pouvoir végétatif de ce microbe.

Pour faciliter les observations, on a fait agir le sérum agglutinant à 1/20 sur des bacilles accoutumés à vivre en milieu liquide. Un contact prolongé pendant cinq, dix, vingt-quatre heures, n'a pas exercé d'*action bactériolytique évidente* sur le bacille de Koch. Ce fait s'explique assez facilement, le sérum employé étant surtout antitoxique. Nous croyons même avoir constaté qu'après cinq à dix heures de contact, le pouvoir végétatif du bacille semé dans un milieu *ad hoc* est notablement accru. C'est là un exemple de l'indépendance du pouvoir agglutinant d'un sérum et de ses propriétés lysogènes.

Nous tenons à ajouter que, depuis ces expériences déjà anciennes, nous avons obtenu expérimentalement des sérums doués à la fois de propriétés antitoxiques, très fortement agglutinants et très bactériolytiques vis-à-vis du bacille de Koch.

I. — Influence du sérum antituberculineux sur la virulence du bacille de Koch.

Société de Biologie, juillet 1901.

II. — Action favorisante du sérum antituberculineux vis-à-vis de l'infection par le bacille de Koch en cultures liquides atténuées.

Société de Biologie, novembre 1901.

III. — Action favorisante du sérum antituberculineux, introduit par la voie sanguine ou conjonctive, sur l'infection par des cultures homogènes du bacille de Koch.

Société de Biologie, décembre 1901.

Les sérums antituberculineux imprimeraient-ils *in vivo* quelques modifications au pouvoir pathogène des bacilles tuberculeux ?

Pour répondre à cette question, nous avons inoculé des cobayes et des lapins, dans le *tissu conjonctif sous-cutané*, avec des bacilles ayant séjourné vingt-quatre heures au contact d'un sérum antituberculineux. Contrairement à notre attente, ces animaux présentèrent plus tard des lésions viscérales et ganglionnaires beaucoup plus graves et plus étendues que des animaux inoculés avec des bacilles empruntés directement à des cultures sur pommes de terre glycérinées.

Cependant, nous avons noté la différence suivante : les animaux témoins présentaient des accidents locaux pyogéniques et nécrotiques très accusés, qui font défaut chez les autres sujets.

Cette double constatation doit vraisemblablement être mise sur le compte de l'action chimiotaxique positive exercée par le sérum antituberculineux, qui a favorisé la disparition des bacilles en quelque sorte sensibilisés, du point d'inoculation, et leur dispersion dans l'organisme. Mais il n'y a pas eu phagocytose complète.

Nous avons voulu chercher si le sérum antituberculineux exercerait aussi une action favorisante dans le cas où il serait injecté dans les cavités séreuses en même temps qu'un bacille atténué dont on connaîtrait les qualités infectantes normales. Afin de mieux apprécier l'action favorisante, au cas où elle aurait existé, nous avons choisi, pour cette investigation, les bacilles atténués, en cultures homogènes, du professeur S. Arloing.

Les animaux inoculés dans le *péritoine* ou la *plèvre* avec un mélange de culture et de sérum ont succombé plus rapidement que les sujets ayant reçu la même quantité de culture pure. Ils ont présenté, tantôt une tuberculose septicémique, tantôt des lésions organiques classiques. De sorte que l'action favorisante du sérum sur l'infection du lapin par le bacille de Koch en cultures homogènes semblerait ici ressortir incontestablement.

Réussirait-on à entraver l'infection si le mélange de sérum et de bacilles était introduit dans le sang ? Pas davantage ; quelquefois même l'infection semble favorisée par l'adjonction du sérum.

Enfin, nous ajouterons, pour en finir avec ces recherches sur l'influence du sérum antituberculineux, que ce dernier, introduit à maintes reprises dans le tissu conjonctif, de manière à réaliser une sorte d'imprégnation de l'animal, ne paraît pas conférer à l'organisme du lapin les qualités qui lui permettraient de résister à l'inoculation intraveineuse du bacille en cultures homogènes.

Donc, si le pouvoir antitoxique et les propriétés chimiotaxiques des sérums antituberculineux peuvent encourager l'usage thérapeutique de ces produits vis-à-vis des poisons du bacille de Koch, les expériences que nous avons faites sur l'influence qu'ils exercent sur les bacilles *in vitro*, ou sur l'organisme mis en présence des bacilles, simultanément ou postérieurement à leur administration, doivent inspirer quelques réserves, au cas où on leur demanderait d'exercer chez le malade une action antibacillaire proprement dite.

Le sérum antituberculeux exerce-t-il une influence sur la marche de la température au cours de la tuberculose expérimentale?

Société de Biologie, 19 novembre 1904.

La sérothérapie antituberculeuse repose, au point de vue clinique, presqu'exclusivement sur les propriétés antitoxiques des sérums. Elle agit surtout sur les accidents toxiques (fièvre, sueurs, diarrhée), et cela d'autant mieux que le cas envisagé est pur d'associations microbiennes secondaires.

Nous avons cherché à vérifier ce fait en ce qui concerne la température qui est attribuée généralement à l'action pyrétogène; sinon de la tuberculine, du moins de poisons analogues sur l'organisme du tuberculisé.

Il semblait qu'un sérum très antitoxique *in vitro*, vis-à-vis de la tuberculine, et appelé pour cela sérum antituberculineux, pourrait exercer une action sur la courbe thermique dans la tuberculose expérimentale.

Dans deux cas observés chez le chien, le sérum antituberculineux s'est montré inactif sur la température. La courbe thermique n'a pas différé de ce qu'elle est ordinairement chez les animaux témoins, bien que le sérum ait été inoculé à la dose totale de 40 centimètres cubes, donnée soit par fractions quinze fois répétées de 2 centimètres cubes, soit à la dose massive de 10 centimètres cubes, et que le traitement sérothérapique ait été poursuivi par périodes sériées correspondant au développement initial ou à l'évolution des lésions tuberculeuses expérimentales. Ces résultats négatifs, si différents de ceux obtenus en clinique humaine, s'expliquent vraisemblablement par la sévérité de l'infection expérimentale.

Du pouvoir agglutinant bacillaire du sérum des poules saines ou atteintes de tuberculose aviaire. (En collaboration avec M. le professeur P. Courmont.)

Rapport à la Caisse des Recherches scientifiques, 1913.

A l'occasion d'une épizootie tuberculeuse sévissant dans un important poulailler, nous avons vu que le sérum des poules tuberculeuses agglutine le bacille aviaire en culture homogène de 1/40 à 1/60, 1/80 et 1/100 environ. Dosant le pouvoir agglutinant de poules saines, nous avons noté un taux de 1/46 en moyenne, parfois 1/50 ou 1/60, si bien que pour porter par l'agglutination un diagnostic de tuberculose chez des gallinacées, il faut tenir compte de ce pouvoir agglutinant naturel et n'accorder de signification réelle qu'à un taux d'agglutination sérique oscillant de 1/70 à 1/100 et au-dessus.

Anticorps et antigènes divers du sérum des tuberculeux. Intérêt de leur recherche. (En collaboration avec M. R. Biot.)

Société de Biologie, 7 mars 1914.

Pour élargir le champ des recherches humorales et en raison de la grande complexité des processus et des poisons tuberculeux, nous avons interrogé le sérum de nos malades au point de vue de sa *teneur en anticorps* vis-à-vis d'*antigènes variés*. Ces antigènes appartiennent au *groupe de la tuberculine* avec la tuberculine aqueuse de Maragliano, la tuberculine Test de l'Institut Pasteur de Paris, la tuberculine précipitée CL, le bouillon filtré, enfin les décoctés alcalins et aqueux de S. Arloing et, d'autre part, au *groupe des corps bacillaires* avec la pulpe bacillaire de Maragliano, celle de Hoechst, les corps bacillaires dégraissés de S. Arloing, etc.

Il est inutile de compliquer à l'infini les variétés d'antigènes. Il suffit, dans la pratique, de *se servir de deux types d'antigènes :* la *tuberculine aqueuse* et la *pulpe bacillaire*. Mais il est indispensable, selon nous, de *les essayer séparément*, au lieu d'employer un antigène mixte composé du mélange de tuberculine et de pulpe bacillaire. Ces deux antigènes permettront de révéler des *anticorps différents*, que nous appelons, dans le premier cas, *antituberculine*, et, dans le second, *anticorps bacillaires*.

La *recherche des antigènes* doit être faite en fixant le complément en

présence de *sérums bactériolytiques* (bactériolysine de Maragliano, sérum de Rappin) et de *sérums antituberculineux* (sérum de Marmorek, (sérum de S. Arloing), de façon à mettre en évidence les *antigènes bacillaires* et *tuberculineux*.

La présence des anticorps et des antigènes n'est pas forcément simultanée dans le sérum des sujets tuberculeux. L'antituberculine peut coexister avec les anticorps bacillaires, mais se voit aussi isolément. La même dissociation s'observe en ce qui concerne les antigènes. Le dosage parallèle de l'alexine est indispensable pour se faire une idée de la défense organique. Au cours de l'infection tuberculeuse, il semblerait que les antigènes soient les premiers constatables dans le sérum, les anticorps apparaîtraient ensuite et persisteraient seuls en cas d'évolution favorable, tandis qu'ils disparaîtraient pour laisser les seuls antigènes dans les cas graves. Ci-dessous différents exemples :

Fixation avec sérums de :	Tb I	Tb I	Tb I	Tb II	Tb II	Tb III	Tb III	Tb III
Tuberculine.	+	+	±	+	+	+	—	—
Pulpe bacillaire . . .	+	+	+	+	+	—	—	—
Sérum antituberculeux .	—	+	—	+	—	—	—	+
Sérum bactériolytique. .	—	—	—	+	+	—	—	+

B ANAPHYLAXIE AUX POISONS TUBERCULEUX. — TOXODIAGNOSTIC

CUTI-RÉACTION A LA TUBERCULINE

I. — Sur la réaction cutanée à la tuberculine.
Société médicale des Hôpitaux de Lyon, 18 juin 1907.
Société de Biologie, 29 juin 1907.

II. — Sur la réaction cutanée provoquée par diverses tuberculines et par le sérum d'homme tuberculeux.
Société de Biologie, 19 juin 1907.

III. — Sur la réaction cutanée à la tuberculine.
Société de Biologie, 27 juillet 1907.

IV. — Réaction cutanée à la tuberculine dans la tuberculose expérimentale.
Société de Biologie, 23 novembre 1907.

Les recherches cliniques de von Pirket et les expériences de H. Vallée ont montré que l'application de quelques gouttes de tuberculine sur la peau préalablement scarifiée de l'homme ou des animaux tuberculeux provoquait une vive réaction locale (rougeur, épaississement des tissus, plaques cutanées œdémateuses et douloureuses, parfois vésico-pustules, débutant vingt-quatre heures après l'opération, s'accentuant vers la quarante-huitième heure et très visibles encore pendant quatre à cinq jours).

Cette cuti-réaction se produit avec une pareille intensité seulement chez les individus tuberculeux. Elle possède donc une grande importance au point de vue du diagnostic.

Nous avons appliqué la *tuberculine brute*, par cette méthode, à 19 animaux (5 veaux, 6 chèvres, 6 chiens, 1 lapin, 1 cobaye), tuberculisés récemment par diverses voies, ainsi qu'à 9 animaux témoins. Il nous a été impossible de constater une réaction cutanée franche et spécifique sous l'influence de la tuberculine. Tout s'est borné à de la rougeur et à de l'épaississement fugace des bords de la scarification qui durèrent vingt-quatre à trente-six heures et se produisirent aussi bien sur les témoins que sur les sujets tuberculeux.

Nous demandant si la glycérine contenue dans la tuberculine ne serait pas responsable de la réaction locale, nous avons fait une nouvelle série d'observations où nous avons appliqué sur les scarifications de l'*eau glycérinée* à 50 pour 100, au lieu de tuberculine. La réaction locale s'est produite, mais moins vive toutefois qu'avec la tuberculine. La réaction cutanée à la tuberculine a paru être inconstante dans ces cas d'infection récente.

Devant ces résultats, nous nous sommes encore demandé si la réaction cutanée ne serait pas fonction de l'emploi de telle ou telle tuberculine, et si, là où une première tuberculine avait échoué, une tuberculine préparée différemment ne serait pas efficace. A cet effet, nous nous sommes servi simultanément sur nos animaux tuberculeux et nos animaux témoins, de *quatre tuberculines différentes*, complètes ou épurées.

Les résultats ont été pour toutes aussi peu concluants, à cause de la faiblesse, de l'irrégularité des phénomènes et de leur manque absolu de spécificité.

Néanmoins, les tuberculines contenant le plus de produits extractifs, autrement dit les tuberculines les plus complètes, ont provoqué localement un peu de rougeur et d'épaississement des tissus.

Un *sérum d'homme* atteint de tuberculose pulmonaire, employé dans les mêmes conditions, chez un cobaye tuberculeux, n'a produit aucune réaction locale.

Continuant dans le domaine expérimental nos travaux sur la réaction cutanée à la tuberculine, nous avons recherché la cuti-réaction sur des chiens et des veaux artificiellement infectés par le tube digestif avec des bacilles humains poussant en cultures homogènes en bouillon et avec des bacilles bovins.

Sur quatre chiens, aucun n'a présenté de cuti-réaction à la suite d'applications sur les scarifications, soit de tuberculine pure, soit de tuberculine diluée de moitié, soit d'eau glycérinée à 50 pour 100. Ces chiens avaient pourtant réagi à la tuberculine administrée sous la peau.

Des quatre bovidés sur qui ont porté nos essais, deux ont été tuberculisés par la voie digestive avec des bacilles humains atténués et des bacilles bovins virulents. Ces animaux ont eu une réaction douteuse à la tuberculination sous-cutanée, et se sont montrés insensibles à la cuti-réaction. Les deux derniers veaux ont ingéré exclusivement des bacilles bovins virulents. Ils ont eu, à la tuberculination classique, des réactions positives; pourtant, l'un d'eux n'a pas donné de cuti-réaction. L'autre a eu une réaction cutanée très belle et caractéristique, toutefois sans vésiculation ni pustulation. La tuberculine diluée à 50 pour 100 a fait réagir ce dernier sujet aussi bien, sinon mieux, que la tuberculine pure. L'eau glycérinée a fourni chez lui des symptômes réactionnels analogues en petit à la cuti-réaction provoquée par la tuberculine.

Nous sommes donc autorisé à conclure que la cuti-réaction peut parfois faire défaut chez des animaux tuberculisés.

OPHTALMO-RÉACTION A LA TUBERCULINE

L'ophtalmo-réaction à la tuberculine. Ses modalités. Phénomènes concomitants. Emploi de l'adrénaline au cours des symptômes congestifs de la réaction. Essai parallèle avec la séro-réaction. (En collaboration avec M. Dumarest.)

Province médicale, n° 41, 12 octobre 1907.

Le diagnostic de la tuberculose par l'ophtalmo-réaction, préconisé, en mai 1907, par Wolff-Eissner et, un mois après, par Calmette, a, dès son

apparition, excité très vivement l'intérêt des observateurs. Nous avons tenu à nous renseigner sur ses caractères et sur sa valeur, en l'appliquant, tout d'abord, dans un certain nombre de cas, au sanatorium d'Hauteville.

Au point de vue clinique, nous avons appelé les premiers l'attention sur la variabilité des *formes cliniques de l'oculo-réaction* (réaction légère, forte, grave; positive, négative ou douteuse; abortive, hâtive ou retardée), ainsi que sur l'influence du stade de la maladie sur les modalités de l'oculo-réaction (stade I, 14 cas : négative, 2; douteuse, 4; positive, 8; stade II, 3, 5, 12; stade III, 0, 0, 7).

Les premiers aussi, nous avons signalé les *phénomènes généraux* (courbatures, céphalée, etc.) consécutifs à l'instillation de tuberculine entre les paupières, ainsi que la *réaction thermique*, fait discuté et même nié par certains, mais confirmé ultérieurement par Audéoud, Dufour, etc. Neuf fois sur 41 réactions, il s'est produit une élévation thermique d'intensité variable, allant d'un écart de 2 degrés avec chute de la température en lysis à 1 degré, ou 0°6, ou 0°3.

Nous avons vu la réaction conjonctivale s'accompagner quelquefois à la période d'état d'une *dilatation pupillaire* plus ou moins forte. Beaucoup plus rarement, on peut observer du myosis dans les mêmes conditions.

Nous avons également observé, dès nos premières recherches, qu'une première instillation, bien que négative chez un tuberculeux avéré, peut être suivie d'une réaction très forte du même œil ou de l'œil qui n'a pas été tuberculiné, lors d'une deuxième ou seulement d'une troisième épreuve. Depuis, nous avons attribué ce phénomène à une *anaphylaxie locale*.

Il nous a paru intéressant de connaître l'*influence d'une cure spécifique par la tuberculine ou le sérum sur l'oculo-réaction*. D'une façon générale, une injection de tuberculine ravive une réaction conjonctivale éteinte depuis quelques jours. Quant à l'influence qu'un traitement préalable à la tuberculine peut exercer sur l'oculo-réaction, elle est très variable.

Il ne nous a pas semblé que le rappel de l'oculo-réaction par une injection thérapeutique de tuberculine soit une contre-indication à l'emploi des deux méthodes chez un même sujet, contrairement à l'opinion exprimée par S. Lévy.

L'oculo-réaction n'est pas exempte de *dangers*. On sait qu'elle s'accompagne parfois de *complications oculaires variées*, pouvant aller jusqu'à l'ulcère

de la cornée. Mais, à s'en tenir à son phénomène habituel, la dilatation des vaisseaux de la conjonctive, qui présente pour son porteur un double inconvénient, local et moral, il est assez intense pour qu'on éprouve le besoin de le modérer. Nous avons préconisé, dans ce but, l'instillation précoce d'un collyre d'*adrénaline* à 1/3000.

Ce premier travail sur l'ophtalmo-réaction soulève une discussion relative au *mécanisme pathogénique et à la signification de l'oculo-réaction et de son mécanisme*.

Elle a fait l'objet des recherches suivantes :

I. — Discussion sur l'ophtalmo-réaction à la tuberouline.
Société médicale des Hôpitaux de Lyon, 12 novembre 1907.

II. — Ophtalmo-réaction à la tuberculine au cours de la syphilis.
Société médicale des Hôpitaux de Lyon, 3 décembre 1907.

III — Etuds comparative sur l'ophtalmo-réaction à la tuberculine et la séro-réaction agglutinante bacillaire. (En collaboration avec M. G. Debombourg.)
Mémoire in *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, 15 janvier 1908.

IV. — Sur le mécanisme de l'oculo-réaction à la tuberculine. L'oculo-réaction est-elle spécifique?
Société de Biologie, 25 janvier 1908.

V. — Nouvellee considérations sur le mécanisme et la valeur spécifique de l'oculo-réaction à la tuberculine.
Société de Biologie, 2 mai 1908.

VI. — Oculo-réaction et tuberculino-thérapie.
Société médicale des Hôpitaux de Lyon, 23 juin 1908.

VII. — Comparaison de la cuti-réaction, de l'oculo-réaction et ds la séro-réaction bacillaire dans quelques dermatoees, lupus, psoriasis. (En collaboration avec MM. J. Nicolas et P. Gauthier.)
Société médicale des Hôpitaux de Lyon, 30 juin 1908.

VIII. — Sur l'oculo-réaction à la tubsrculine. Recherches d'ensemble présentées au VIe Congrès de la Tuberculoss, Sections I et II. Washington, 28 septembre-5 octobre 1908.

Dans l'ensemble des travaux que nous allons résumer, nous avons uni aussi étroitement que possible la clinique, la bactériologie et l'expérimenta-

tion pour envisager sous ses diverses faces le problème des réactions locales à la tuberculine et des réactions humorales du tuberculeux au point de vue du mécanisme des *réactions d'intoxication et de défense* de l'organisme.

Nous formons un groupe spécial de nos recherches où sont discutées plus spécialement la valeur et les relations réciproques de la séro-réaction agglutinante, de l'ophtalmo-réaction, de l'intra-dermo-réaction à la tuberculine chez les tuberculeux.

Pour savoir si l'oculo-réaction à la tuberculine est ou non strictement spécifique, nous l'avons appliquée sciemment chez des malades et des animaux sous le coup d'une affection non tuberculeuse.

Cliniquement au cours d'affections non tuberculeuses telle que la fièvre typhoïde, nous avons observé des oculo-réactions positives. Dans l'infection typhique, cette réaction positive très intense, très rapide, apparaissant dès la cinquième heure et se prolongeant pendant huit jours, est pour ainsi dire la règle. Krause, Vallardy, Jules Courmont ont vu également l'oculo-réaction être positive chez des typhiques non suspects de tuberculose.

Nous en avons inféré que la réaction oculaire à la tuberculine se produisait surtout chez des individus en état d'*intoxinisation*, c'est-à-dire dont l'organisme est imprégné et *sensibilisé par une toxine quelconque, pourvu qu'elle jouisse de propriétés vaso-dilatatrices.*

En effet, l'oculo-réaction provoquée par la tuberculine, poison vaso-dilatateur, est la preuve de la sensibilité exquise du système nerveux à produire ce phénomène vasculaire. Or, cette sensibilité spéciale résulte de l'imprégnation antérieure du système nerveux par un poison dont l'effet est identique.

Expérimentalement, on obtient une oculo-réaction analogue chez des lapins non tuberculeux imprégnés progressivement par des toxines vaso-dilatatrices, telles que la tuberculine, les toxines éberthienne, staphylococcique et diphtérique. Par contre, le sérum de ces animaux n'agglutine pas le bacille tuberculeux.

La toxine éberthienne même *sensibilise* le lapin à un plus haut degré. La toxine diphtérique engendre aussi l'aptitude à réagir. Les produits solubles du staphylocoque agissent de la même façon, mais plus lentement.

Voici encore d'autres faits. Deux chevaux producteurs de sérum antidiphtérique et maintenus à l'état d'immunisation depuis plus de douze ans par

des injections périodiques, ont présenté une oculo-réaction positive à la tuberculine. Deux autres chevaux fournissant du sérum antitétanique, ont donné aussi des oculo-réactions positives, toutefois un peu moins vives que les précédents. De plus, les chevaux chez qui l'immunisation vis-à-vis des effets d'une toxine est le moins développée sont ceux chez qui, en général, l'oculo-réaction à la tuberculine est le plus marquée. Ainsi, un cheval à qui on administrait la première série des injections de toxine diphtérique (doses de 1 à 3 centimètres cubes), a offert une réaction oculaire bien plus vive que ses congénères fournissant un sérum préventif pour le cobaye à 1/75000.

Donc, à un moment donné d'une *imprégnation toxinique*, des *sujets non tuberculeux* ont présenté une *réaction oculaire à la tuberculine positive* pouvant faire conclure à tort à l'existence d'une tuberculose en évolution. Le déterminisme du phénomène conjonctival montre que l'oculo- réaction à la tuberculine n'est pas absolument spécifique, et qu'elle ne possède pas, en conséquence, une valeur révélatrice absolue.

Notre attention a été retenue quelque temps par la réaction chez les *syphilitiques* non tuberculeux. Chez ces malades, l'oculo-réaction fait défaut lorsqu'ils sont atteints d'accidents primitifs ; elle se montre positive chez les syphilitiques secondaires en pleine poussée ; elle est négative chez les syphilitiques qui semblent faiblement infectés. Ainsi, nous avons vu l'oculo-réaction positive 5 fois, douteuse 2 fois, négative 3 fois, contre les chiffres de 1, 2 et 7 pour la séro-réaction.

Il est remarquable de constater que dans la syphilis, les réactions positives se montrent tardivement, comme s'il fallait que l'intoxinisation préalable existât à un degré assez élevé.

Notre interprétation sur l'origine toxinienne de l'aptitude à l'oculo-réaction a été corroborée depuis par les faits recueillis par Entz, Gluntz, Ludmersen et Glenny, Baur et le professeur J. Nicolas.

En effet, Entz a observé des cuti-réactions positives à la toxine diphtérique sur des enfants diphtériques et tuberculeux. Gluntz a vu 75 pour 100 des tuberculeux avoir une réaction cutanée positive à la tuberculine, et 50 pour 100 avec d'autres toxines ; sur 126 enfants, 68 pour 100 ont réagi à la tuberculine, 42 pour 100 à la toxine diphtérique, 36 pour 100 à la toxine paratyphique. Ludmersen et Glenny ont obtenu des réactions locales et thermiques à la malléine chez des chevaux sains imprégnés par les poisons diphtéri-

ques, tuberculeux, streptococciques, pyocyaniques, etc. Les ictériques imprégnés par les sels biliaires et atteints de troubles hépatiques, ont présenté, entre les mains de Baur, une oculo-réaction nette. Enfin, en 1910, le professeur Nicolas a constaté que 90 pour 100 des syphilitiques non tuberculeux avaient une cuti-réaction positive, et même présentaient une réaction thermique à la tuberculine. Il écrivait dans un travail, avec MM. Favre et Charlet, que « les syphilitiques cliniquement non tuberculeux réagissent en aussi grand nombre que les tuberculeux cliniquement avérés aux inoculations de tuberculine faites par scarifications ou par injections dans le derme..... ils réagissent aussi, au-dessus de 38°5, par l'inoculation sous-cutanée de tuberculine. La portée théorique de ces recherches consiste à nous ancrer plus profondément dans la pensée, déjà formulée par M. Fernand Arloing, à propos de l'ophtalmo-réaction. Il s'agit là de simples réactions toxiniennes résultant d'une sensibilité plus grande conférée à l'organisme de réagir énergiquement à l'inoculation de la toxine vaso-dilatatrice tuberculeuse par d'autres toxines microbiennes et notamment par la toxine syphilitique. »

Puis, nous avons étudié *comparativement*, au point de vue de leur valeur clinique, *l'oculo-réaction et la séro-réaction*.

Souvent, ces deux réactions se rencontrent chez le même individu. Parfois, au contraire, l'une existe, l'autre est absente. Enfin, l'une emporte en intensité sur l'autre.

Nous donnons ici nos conclusions au point de vue de la *signification clinique de l'ophtalmo-réaction* et de *sa comparaison avec la séro-réaction*.

A. Affections cliniquement tuberculeuses :

1° Au stade III, la réaction oculaire manque rarement (2 fois sur 12). La fréquence de la séro-réaction est presque aussi grande. Néanmoins les résultats fournis par les deux méthodes semblent être en raison inverse les unes des autres, c'est-à-dire qu'à une ophtalmo-réaction très positive correspond, en général, une séro-réaction plus faible et *vice versa ;*

2° Aux stades I et II, les deux procédés donnent des indications très sensiblement concordantes ;

3° Dans les formes aiguës (forme pneumonique, congestion aiguë, granulie), l'ophtalmo-réaction est positive et la séro-réaction négative. Cette

absence de réaction humorale a toujours été constatée par S. Arloing et P. Courmont dans de telles circonstances cliniques ;

4° Dans les pleurésies, l'ophtalmo-réaction s'est montrée plus fréquente que la séro-réaction. Il faut toutefois noter que la nature tuberculeuse des épanchements pleuraux n'a pas toujours été démontrée; pourtant, à défaut de l'inoculation du liquide, la formule leucocytaire a été recherchée. Des mononucléoses pleurales ont coïncidé avec une oculo-réaction négative qui a été positive avec une formule polynucléaire ;

5° Dans les formes chroniques à évolution lente et bénigne, ou marchant vers la guérison, ou dans les tuberculoses locales, les deux réactions sont en raison inverse l'une de l'autre ; mais ici l'oculo-réaction est presque toujours négative alors que la séro-réaction est positive;

6° L'ophtalmo- et la séro-réaction révèlent toutes deux la nature tuberculeuse du rétrécissement mitral pur.

B. Affections cliniquement non tuberculeuses :

1° Dans 17 cas où la tuberculose n'était pas cliniquement appréciable (cirrhose du foie, cholécystite calculeuse, maladie mitrale, tabes, etc.) et où l'élément infectieux ne jouait pas un rôle prépondérant, l'oculo-réaction a été positive sept fois, négative dix fois ;

2° La séro-agglutination a donné 5 résultats positifs et 3 négatifs ; neuf fois le sérum sanguin a fait preuve d'un léger pouvoir agglutinant permettant de soupçonner une tuberculisation légère du sujet ;

3° Dans l'hypothèse d'une tuberculose latente à révéler par l'emploi de ces deux procédés, la séro-réaction apparaît comme plus délicate que l'oculo-réaction.

C. Maladies infectieuses :

1° Les affections rhumatismales aiguës donnent des réactions positives avec les deux méthodes ;

2° Les affections rhumatismales chroniques ne réagissent pas aussi régulièrement à la tuberculine, mais présentent très souvent une séro-réaction positive ;

3° Au cours de l'infection typhique, une ophtalmo-réaction positive, très intense et rapide dans son apparition, est pour ainsi dire la règle. Le sérum

des typhiques est simultanément capable d'agglutiner les bacilles tuberculeux. Toutefois l'intensité de la réaction humorale est proportionnellement moindre que celle de la réaction oculaire.

Dans le cas où les *réactions sont discordantes* l'analyse des symptômes et de l'évolution clinique nous a fait attribuer à l'oculo-réaction et à la séro-réaction une *signification différente*. L'*ophtalmo-réaction* témoignerait de l'*intoxinisation de l'organisme* par la tuberculine, la *séro-réaction* serait la preuve, ainsi qu'on l'admet généralement pour les réactions agglutinantes, d'un acte de *défense de l'économie*, et son intensité mesurerait le degré d'immunisation du sujet à l'égard du bacille de la tuberculose.

Les faits rapportés plus loin, que nous avons recueillis chez le vieillard, avec M. P. Courmont, viennent donner une confirmation à ces idées.

Dans la pratique, il semble donc qu'à un moment donné de l'évolution d'une tuberculose, une oculo-réaction positive et une séro-réaction négative comportent un pronostic douteux. L'inverse indiquerait une évolution favorable. L'égalité des deux phénomènes prouverait un état d'équilibre indifférent de l'économie, celui-ci pouvant évoluer vers la guérison ou vers l'aggravation, suivant la nature favorable ou défavorable des influences qui agiront sur lui.

Le rapprochement des deux réactions nous éclaire en quelque sorte sur le *bilan réactionnel de l'organisme*.

Tels sont le mécanisme et la signification que nous attribuons à l'oculo-réaction. Toutefois, dans une question aussi complexe, on ne saurait proposer des conclusions définitives ou absolues.

C. AGGLUTININES TUBERCULEUSES
SÉRO-DIAGNOSTIC ET SÉRO-PRONOSTIC

Comparaison de l'oculo-réaction et de la séro-réaction chez les vieillards. (En collaboration avec MM. P. Courmont et Bérard.)

Société médicale des Hôpitaux de Lyon, 11 mai 1909.

La fréquence des lésions tuberculeuses chez l'homme au-dessus de

soixante ans, constatable à l'autopsie, nous a décidés à rechercher si la comparaison de la séro-agglutination bacillaire et de l'ophtalmo-réaction tuberculinique pourrait renseigner le médecin sur l'activité ou la cicatrisation des lésions trouvées dans les viscères. Cet état des lésions était tranché par les résultats de l'inoculation positive ou négative au cobaye.

Chez quarante-deux vieillards, la séro-réaction et l'oculo-réaction ont été positives dans 66 pour 100 des cas. Les deux réactions ont été concordantes 54,9 pour 100 des cas; positives toutes deux dans 45 pour 100 des cas; négatives toutes deux dans 9,5 pour 100 des cas. Les deux réactions ont été discordantes 45 fois pour 100; la séro-réaction seule positive dans 21 pour 100, et l'oculo-réaction seule positive dans 24 pour 100.

L'oculo-réaction n'indique pas toujours, pas plus que la séro-réaction, une tuberculose en activité ; *elle peut être positive en l'absence de toute lésion de tuberculose active* recherchée, soit par la clinique, soit par l'autopsie, soit même par l'inoculation des organes.

Les incidents désagréables ou les accidents oculaires sont encore plus à redouter chez le vieillard que chez l'adulte ; l'oculo-réaction est donc très souvent contre-indiquée, surtout chez le vieillard, et en particulier en cas de rougeur chronique de la conjonctive palpébrale, sans parler des lésions du globe de l'œil.

Chez le vieillard, l'oculo-réaction est ordinairement plus lente à s'établir et souvent plus longue à disparaître, ce qui nécessite une observation plus longue et plus minutieuse. Ces inconvénients s'ajoutent à ceux déjà reprochés à l'oculo-réaction.

L'indication diagnostique la plus importante est fournie par la concordance des deux réactions négatives ; elle permet d'éliminer presqu'à coup sûr toute tuberculose.

La concordance des deux réactions, lorsqu'elles sont positives, indique une tuberculose active ou récemment guérie.

La discordance entre les réactions est d'interprétation plus délicate. La séro-réaction, seule positive, avec oculo-réaction négative, indique ordinairement une tuberculose cicatricielle et qui a cessé d'évoluer. L'oculo-réaction, seule positive, avec séro-réaction négative, indique parfois un de ces cas de tuberculose grave, cachectique, dans lesquels la réaction agglutinante n'existe ordinairement pas ou a disparu.

Statistiques concernant la séro-réaction agglutinante tuberculeuse, l'ophtalmo-réaction et l'intra-dermo-réaction à la tuberculine.

Province médicale, n° 34, p. 349, 21 août 1909.

VII[e] Conférence internationale de la Tuberculose, Stockholm, 1909.

Nous estimons que les divers procédés de diagnostic et de pronostic envisagés dans ce travail méritent confiance et peuvent s'entr'aider dans les cas difficiles. Néanmoins, nous accordons la préférence à la séro-agglutination bacillaire.

La variété et la délicatesse des renseignements cliniques que peut fournir la séro-réaction agglutinante bacillaire apparaissent aussi dans les recherches que M. Vigné a faites sous notre direction dans sa thèse sur la valeur thérapeutique de la cure de travail dans la tuberculose pulmonaire. Ainsi, l'intensité de la séro-agglutination est proportionnelle à l'aptitude du travail du tuberculeux ; le taux de l'agglutination s'élève d'autant plus que le travail est plus intense. Le pouvoir agglutinant sérique s'abaisse brusquement après une heure de travail musculaire pour se relever ensuite, suivant en cela une marche parallèle aux variations de l'indice opsonique, avec l'avantage d'une grande simplicité de constatation pratique.

Nos conclusions ne reposent pas seulement sur des considérations théoriques. Elles s'appuient sur des bases cliniques et statistiques.

Bases cliniques :

1° La séro-réaction est plus constante dans l'ensemble des cas, ce qui lui vaut une supériorité au point de vue du diagnostic *(séro-diagnostic)*;

2° Elle est plus nuancée dans un même cas, et possède pour ce motif une valeur pronostique *(séro-pronostic)*;

3° Elle est constante à un moment donné d'une évolution morbide et peut être répétée aussi souvent que cela est utile sans le moindre inconvénient, ce qui ne peut se faire avec l'oculo-réaction ;

4° Elle peut permettre de préciser la nature d'un épanchement séreux soupçonné tuberculeux *(séro-diagnostic local)*;

5° Elle est inoffensive et moins désagréable pour le malade.

Bases statistiques :

Sur 138 cas de tuberculose pulmonaire ou pleurale cliniquement certaine, nous avons relevé pour l'oculo-réaction et la séro-réaction les pourcentages suivants :

Résultats	Oculo-réaction	Séro-réaction
Positifs	102 (73,9 %)	108 (78,2 %)
Négatifs	24 (17,3 %)	22 (15,9 %)
Douteux	12 (8,6 %)	8 (5,8 %)

Si on examine les résultats obtenus sur des malades simplement *suspects de tuberculose*, la supériorité est encore en faveur de la séro-réaction, car ces deux méthodes d'exploration s'expriment par les chiffres suivants :

Résultats	Oculo-réaction	Séro-réaction
Positifs	39 (62,9 %)	46 (74,3 %)
Négatifs	20 (32,3 %)	12 (19,3 %)
Douteux	3 (4,8 %)	4 (6,4 %)

En envisageant la gamme si utile à connaître de l'intensité des réactions, l'avantage appartient toujours à la séro-réaction.

Nous avons mis l'intradermo-réaction en parallèle avec la séro-réaction prise comme terme de comparaison. Dans cette dernière partie de notre étude, l'intradermo-réaction s'est montrée chez l'adulte inférieure à la séro-réaction. Cette conclusion se dégage du tableau ci-dessous :

Résultats	Intradermo-réaction	Séro-réaction
Positifs	16 (43,2 %)	29 (78,3 %)
Négatifs	16 (43,2 %)	6 (16,2 %)
Douteux	5 (13,5 %)	2 (5,5 %)

Pour terminer par une vue d'ensemble sur la valeur et l'utilisation clinique des diverses réactions révélatrices de l'infection ou de l'intoxication tuberculeuse, nous donnons ci-dessous les statistiques auxquelles nous avons collaboré et qui ont été présentées par M. P. Courmont, à la Conférence internationale de la Tuberculose de Stockholm, en 1909.

	Séro réaction agglutinante bacillaire	Tuberculine		
		Sous-cuti-réaction	Oculo-réaction	Cuti-réaction
Tuberculeux pris en bloc	84 %	91 %	80 %	67 %
Tuberculeux avancés	(toutes sont fréquemment négatives)			
Suspects de tuberculose	67 %	57 %	60 %	82 %
Malades non tuberculeux	37 %	49 %	25 %	33 %
Sujets sains	23 %	50 %	18 %	50 %

D. RECHERCHES HÉMATOLOGIQUES DANS LA TUBERCULOSE.

I. — Sur quelques particularités hématologiques dans la tuberculose pulmonaire. La figure du sang d'Arneth. (En collaboration avec M. Maurice Genty.)

Volume jubilaire de M. le professeur J. Teissier, décembre 1909 et *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, t. XII, n° 21, p. 236, 15 mars 1910.

II. — Variations du nombre des leucocytes neutrophiles dans la tuberculose pulmonaire. (En collaboration avec M. Maurice Genty.)

Société médicale des Hôpitaux de Lyon, 8 mars 1910.

L'étude des éléments figurés du sang (morphologie et nombre des hématies) au cours de la tuberculose pulmonaire n'a pas donné tous les résultats qu'on avait cru pouvoir lui demander. Ces recherches furent supplantées par l'examen du sérum sanguin si fertile en renseignements de premier ordre (séro-diagnostic et séro-pronostic entre autres).

Arneth, en 1904, a rappelé de cet ostracisme. Il a montré que l'étude spéciale des *leucoytes neutrophiles* donnait, au cours de la tuberculose, des indications importantes. Il estime que les proportions respectives des variétés normales de neutrophiles à 1, 2, 3, 4 et 5 noyaux ne sont pas soumises au hasard, mais sont constantes. Le rapport quantitatif de ces groupes leucocytaires à l'état physiologique constitue *la figure ou peinture du sang*.

Dans notre travail, le premier fait en France sur cette question, nous avons constaté, à la suite d'Arneth et de A. et H. Klebs, l'intérêt de l'étude de la *figure neutrophile normale* du sang, dont voici la formule : neutrophiles à I noyau 5, à II noyaux 35, à III noyaux 41, à IV noyaux 17, à V noyaux 2 pour 100.

Cette figure se modifie peu au cours des *maladies chroniques non infectieuses*. Nous avons, en effet, trouvé en moyenne : I 10, II 35, III 40, IV 13, V 2 pour 100 dans divers cas de néphrite, dyspepsie, cirrhose, etc.

Mais dans la *tuberculose pulmonaire*, ces chiffres sont profondément troublés. L'augmentation du nombre des leucocytes des groupes I et II au détriment des groupes III, IV et V est d'autant plus forte que le cas envisagé est plus grave. Ainsi, au stade I, on trouve : I 9, II 31, III 43, IV 15, V 2

pour 100; et au stade III progressif : I 31, II 42, III 23, IV 3, V o pour 100. (Voir tableau ci-dessous.)

Formes cliniques	Neutrophiles pour 100 I	II	III	IV	V
I, A (1 cas) tub. débutante. . . .	9	31	43	15	2
I, P (3 cas) tub. débutante évolutive.	10,5	35,5	37,2	12,7	2,2
II, A (8 cas) induration évolutive . .	27,37	40	25,2	6,8	0,50
II, P (4 cas) induration non évolutive.	23,6	28,7	29,7	7,5	0,75
III, A (3 cas) fibro-caséeuse non évolut.	19	34	36	9,5	2
III, A_1 (1 cas) fibro-caséeuse, afébrile .	22	32	29	15	2
III, A_2 (5 cas) fibro-caséeuse évol. lente.	31	38,7	24,5	5,8	0,50
III, A_3 (12 c.) fibro-caséeuse progressive	31	37,5	23,5	6,3	1,1
III, P_1 (2 cas) fibro-caséeuse ulcéreuse	32	42	23	3	0
Pleurésie aiguë séro-fibrin. tuberculeuse.	14	46	34	6	0

La *valeur séméiologique*, *diagnostique* et *pronostique* du déplacement de la formule sanguine vers la gauche, c'est-à-dire vers les types I et II est donc grande.

Nous avons bien mis ces faits en lumière dans les parties suivantes de nos recherches dont l'idée directrice nous est entièrement personnelle.

L'étude comparative de la *figure du sang et de la séro-agglutination bacillaire* montre qu'à une agglutination nulle correspond une mauvaise formule (agglutin. négative à 1/5 : I 38, II 35, III 19, IV 5, V 0 pour 100), tandis qu'une forte agglutination (séro-pronostic favorable) comporte l'élévation des types à plusieurs noyaux (agglutin. positive à 1/15 : I 18, II 38, III 33, IV 9, V 1 pour 100). Les taux d'agglutination intermédiaires s'accompagnent de formules également intermédiaires entre ces deux extrêmes (voir fig. 3).

Ces faits ont une portée plus générale puisqu'ils montrent qu'aux leucocytes adultes multinucléés est dévolue l'élaboration des substances spécifiques (agglutinine, antitoxine, etc.). Les neutrophiles à deux noyaux restent à un taux constant, et quasi indifférents, dans ces phénomènes.

L'intérêt de ces constatations est encore renforcé par l'étude de *la figure du sang au cours des diverses médications spécifiques antituberculeuses* (sérums, bactériolysine, tuberculine).

On en trouvera trois exemples concrétés par la figure 4.

1° Un cas de tuberculose pulmonaire stade III, progressif, comptait avant le traitement par le *sérum de Marmorek*, I 37, II 41, III 17, IV 5, V 0 pour 100 ; après cinquante jours de sérothérapie, I 13, II 47, III 30, IV 9, V 1 pour 100 ;

2° Une tuberculose pulmonaire stade II avait, avant l'emploi de la

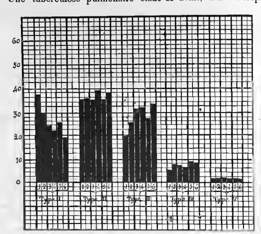


Fig. 3. — Variations du taux de chaque type de neutropbiles en rapport avec l'intensité du pouvoir agglutinant bacillaire du sérum sanguin. (1, pas d'aglutination ; 2, agglut. ± 5 — 10 — 15 ; 3, agglut. + 5 — 10 — 15 ; 4, agglut. + 5 ± 10 — 15 ; 5, agglut. + 5 + 10 ± 15 ; 6, agglut. + 5 + 10 + 15).

bactériolysine Maragliano, I 31, II 53, III 16, IV 0, V 0 pour 100, et, après dix-huit injections, I 10, II 34, III 48, IV 7, V 1 pour 100 ;

3° Une tuberculose pulmonaire stade II donnait, avant une cure de quatre mois par la *tuberculine Béraneck*, I 12, II 43, III 39, IV 5, V 1 pour 100 ; après, I 5, II 29, III 50, IV 14, V 2 pour 100.

Ces importantes modifications sanguines persistent longtemps après le traitement par la bactériolysine, et surtout par la tuberculine. Elles ne survivent que peu au sérum antitoxique.

Au cas d'insuccès du traitement spécifique, la faillite de l'intervention se traduit par le *statu quo* de la figure sanguine.

L'étude de la figure du sang permet donc aussi de suivre les effets des médications spécifiques; grâce à elle, on saisit un des aspects de la réaction si complexe de l'organisme sous l'influence de ces médications ; par elle, on

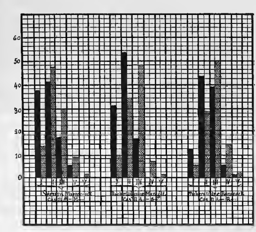


Fig. 4. — Variations du taux de chaque type de neutrophiles au cours des médications spécifiques antituberculeuses.
(En noir plein, o/o avant le traitement ; en noir ombré, o/o après le traitement).

peut choisir, en toute connaissance de cause, la thérapeutique la plus efficace ; par elle enfin, on évalue l'intensité de la défense et de la rénovation leucocytaire si importante au point de vue du pronostic.

Accessoirement, nous avons vu, comme d'autres auteurs, que la *mononucléose* correspond aux formes favorables, la *polynucléose* aux formes ulcéreuses, suppuratives, et l'*éosinophilie* aux phases d'amélioration ou d'accalmie du processus.

Cas 1. (Stade I A.) — Mono. 24 ; poly. 73 ; éosino. 3 pour 100.

Cas 14. (Stade II P.) — Mono. 17,93; poly. 77,73; éosino. 4, 13 pour 100.

Cas 35. (Stade III A_3.)— Mono. 7, 69; poly. 92, 30; éosino. 0 pour 100.

Enfin, il est un point sur lequel nous n'avons pu recueillir dans les écrits antérieurs aucun document.

La figure du sang se modifie identiquement dans les derniers moments de la vie aussi bien dans la tuberculose pulmonaire que dans le décours fatal d'une maladie chronique non infectieuse. La *figure du sang peu de temps avant la mort* trahit le défaut d'évolution des leucocytes par suite de la défaillance des forces vitales. Par exemple, un néoplasme du rein a donné : neutrophiles I, 60 pour 100; II, 29; III, 10; IV, 1; V, 0 pour 100, et une tuberculose pulmonaire ulcéreuse : neutrophiles I, 70 ; II, 26 ; III, 4 ; IV, 0 ; V, 0 pour 100 quelques heures avant la mort.

Enfin, dernière particularité, les neutrophiles du groupe I, si abondants, traduisaient leur lenteur de segmentation par la *forme de leurs noyaux*.

VI. — IMMUNISATION ANTITUBERCULEUSE

Le sens général de nos recherches sur la tuberculose nous a valu d'être chargé en 1906 par notre maître, M. le professeur J. Teissier, d'un rapport au Congrès de Lyon de l'Association française pour l'Avancement des Sciences sur les *bases expérimentales de l'immunisation antituberculeuse*.

En 1912, ce problème, profondément fouillé et malheureusement non encore résolu, retenait également l'attention du Comité d'organisation du VII[e] Congrès international contre la tuberculose à Rome, qui a demandé à M. le professeur J. Teissier, partisan de la première heure des *médications spécifiques dans la tuberculose*, de présenter sur ce sujet un travail auquel il a bien voulu nous associer.

Nous résumons ci-dessous les points principaux développés dans ces publications.

Nous présentons plus loin dans le chapitre Poumons et Plèvres de la seconde partie de cette notice certains points relatifs aux *applications cliniques de la tuberculinothérapie et de la vaccinothérapie bacillaire* chez l'homme.

L'immunisation antituberculeuse.

Rapport présenté à la douzième section (Sciences médicales) du *Congrès de l'Association française pour l'Avancement des Sciences* (Lyon, août 1906).

La thérapeutique des maladies tuberculeuses au moyen des sérums spécifiques.
(En collaboration avec M. le professeur J. Teissier.)

Rapport présenté au *VII*e *Congrès international contre la Tuberculose* (Rome, 14-20 avril 1912).

La thérapeutique des maladies tuberculeuses au moyen des sérums est toujours une question à l'ordre du jour depuis le Congrès de Médecine de Bordeaux (août 1895), où le professeur E. Maragliano apporta le premier sérum antituberculeux et les premiers résultats cliniques obtenus chez l'homme.

N'ayant cessé de nous occuper depuis vingt ans (juillet 1899) des médications spécifiques antituberculeuses et y ayant consacré de très nombreuses recherches, nous avons été chargé de la rédaction des deux rapports précités et y avons traité la question au quadruple point de vue bactériologique, expérimental, clinique et thérapeutique.

Nous résumons ici les points principaux consignés dans ces longs mémoires sans pouvoir développer plus spécialement les points qui nous sont personnels.

Parmi les *principaux sérums* utilisés en médecine et pour la plupart appliqués par nous aux malades, citons, après le premier sérum de Maragliano, les sérums de Marmorek, les sérums antituberculineux de S. Arloing, à la préparation desquels nous avons collaboré, la bactériolysine de Maragliano, les sérums de Lannelongue et Achard, de Rappin, de Vallée, de Jousset, etc.

Au début, dans la *préparation* des sérums, on utilisait exclusivement comme Maragliano la totalité des poisons bacillaires. S. Arloing, avec L. Guinard et F. Arloing, ajouta à l'emploi comme antigènes immunisants des extraits culturaux l'usage de tuberculines diverses ou de corps bacillaires.

Mais tous ces sérums étaient *surtout*, sinon exclusivement, *antitoxiques* en raison des antigènes employés. Le pouvoir antitoxique vis-à-vis de la tuberculine brute était dosé d'après l'intensité de ses effets protecteurs sur le cobaye sain.

Chez le tuberculeux, les sérums se montraient également surtout antitoxiques. Ce fait, bien mis en lumière en 1897 par M. le professeur Landouzy, montra qu'il s'agissait donc d'une médication *plus antituberculineuse qu'antituberculeuse*. S. Arloing et L. Guinard s'efforcèrent en 1900 de faire adopter le terme de *sérum antituberculineux*, proposé par le professeur Landouzy, qui précisait bien mieux que celui de sérum antituberculeux les effets et les indications principales de la méthode.

Car c'est avant tout sur les symptômes d'origine toxique (fièvre, sueur, anorexie, diarrhée, tachycardie, insomnie) qu'agissent les sérums précités et plus particulièrement celui de Marmorek. Encore faut-il que les symptômes indiqués relèvent exclusivement de l'intoxication tuberculeuse pure et non d'infections secondaires surajoutées ou d'actions toxiques résultant des dégénérescences tissulaires produites par les réactions individuelles de l'organisme sous l'influence de l'infection bacillaire (Maragliano, F. Arloing).

La sérothérapie antituberculeuse ne se borne pas à être seulement antitoxique, car il importe que le *sérum agisse à la fois sur le bacille et sur ses toxines*. L'utilisation comme antigènes, dans la préparation de l'animal producteur, de bacilles vivants ou morts plus ou moins virulents ou modifiés, ainsi que d'endo- et d'exotoxines bacillaires, suscite des anticorps antitoxiques et bactériolytiques et aboutit à l'obtention d'un sérum doué de cette *action bactéricide et bactériolytique* (Maragliano et ses élèves, Karwacki, Rappin, Vallée, F. Arloing).

Si les pouvoirs antitoxiques et microbiens ont été nettement démontrés, l'*action antiinfectieuse expérimentale, préventive et curative* des sérums est très difficilement mise en lumière (Maragliano, F. Arloing). Il faut, en tout cas, la rechercher sur des animaux moins facilement tuberculisables que le cobaye, par exemple, l'âne ou la chèvre, et n'agir qu'avec de très faibles doses de bacilles virulents dans les inoculations d'épreuve.

Ces sérums possèdent encore d'autres propriétés importantes qui influent sur les réactions humorales et cellulaires de l'économie. Doués d'un très fort *pouvoir agglutinant*, ils développent cette même propriété dans le sang des sujets traités.

Ils exercent une forte *action chimiotactique positive;* un sérum antituberculeux attire 682 leucocytes au lieu de 62 comme un sérum ordinaire. Il y a généralement parallélisme entre l'intensité des pouvoirs chimiotactique,

antitoxique et agglutinant d'un sérum antituberculeux (F. Arloing) : un sérum agglutinant à 1/20 attire 30 leucocytes par millimètre cube et pour une agglutination à 1/80 579 globules blancs.

L'administration du sérum au malade produit une élévation de la leucocytose totale et modifie dans un sens favorable la *formule leucocytaire neutrophile d'Arneth*. Ainsi, avant le traitement, on peut trouver la formule I, 31 ; II, 53 ; III, 16 ; IV, 0 ; V, 0 pour 100 et après dix-huit injections de bactériolysine, I, 10 ; II, 34 ; III, 48 ; IV, 7 ; V 1 pour 100 ; ou encore I, 28 ; II, 44 ; III, 23 ; IV, 5 ; V, 0 pour 100, contre I, 12 ; II, 32 ; III, 43 ; IV, 11 ; V, 2 pour 100 après sérum de Marmorek.

Ces diverses propriétés que nous avons étudiées expérimentalement et cliniquement témoignent de la valeur de ces sérums.

Malgré l'ensemble remarquable de ses actions multiples, la sérothérapie antituberculeuse ne donne pas toujours pleine satisfaction sur le terrain de la pratique. A cause des très nombreux facteurs du problème clinique (virulence et constitution du bacille, structure et étendue des lésions, infections microbiennes surajoutées, état du sujet, etc.). Ces facteurs imposent, en tout cas, la *règle générale d'agir par le sérum aussitôt que possible*, alors qu'il n'y a que bacillisation et non tuberculose, ou sur des tuberculoses fermées non secondairement infectées.

Nous estimons légitime de qualifier cette sérothérapie de *traitement spécifique* de la tuberculose, terme qui précise que le *remède n'est actif que contre un agent spécifique et ses produits :* le bacille de Koch et ses toxines, à l'exclusion des infections secondaires et des troubles qu'elles provoquent.

En vertu du principe de toute sérothérapie, les sérums confèrent rapidement au malade une *immunité passive*. Mais il semble que l'économie du tuberculeux participe à l'acte thérapeutique (augmentation du pouvoir agglutinant, modification favorable de la figure d'Arneth et de l'index opsonique, etc.) et qu'un certain degré d'*immunisation active* s'ajoute à l'immunité passive.

Les *indications générales* et le choix du sérum découlent des notions expérimentales précédentes. On choisira les *sérums* surtout *antitoxiques* (sérum de Marmorek, sérum de S. Arloing, de Lannelongue et Achard) dans les formes aiguës septicémiques fébriles, puis dans les tuberculoses avec indu-

ration des sommets sans infection secondaire, enfin dans celles à tendance scléreuse ou fibro-caséeuse, non évolutive, etc. Pour réaliser la destruction du bacille, on s'adressera aux *sérums antimicrobiens* (bactériolysine de Maragliano, sérum de Rappin, de Vallée).

La sérothérapie antituberculeuse est donc pour ainsi dire diamétralement opposée comme indication à la tuberculinothérapie, la seconde n'étant applicable que si le sujet n'est pas imprégné par ces toxines qui réclament l'institution de la première. Mais on peut combiner les deux méthodes chez un même sujet, ou préparer par l'une l'application de l'autre.

Le tableau ci-contre (fig. 5) établi d'après diverses statistiques met en évidence l'influence des médications spécifiques, rationnelles au point de vue de leurs idées directrices et douées d'une efficacité incontestable.

Il n'y a pas de *contre-indications* à l'usage des sérums chez les tuberculeux en dehors de la sensibilité individuelle et des phénomènes d'anaphylaxie.

Trois *modes d'administration* du sérum peuvent être utilisés : la *voie sous-cutanée*, la plus active ; la *voie rectale*, moins efficace mais qui évite l'anaphylaxie aiguë ; l'injection à *l'intérieur des foyers* articulaires, pleuraux, péritonéaux, pulmonaires, préconisée par Maragliano.

On ne saurait établir de règles fixes quant à la *dose* et à la *progression* des injections. Les doses moyennes de 1 à 3 centimètres cubes semblent aussi efficaces que celles de 5 centimètres cubes pour les sérums bactériolytiques. Elles ont, en outre, l'avantage de supprimer les réactions périlésionnelles, mais sans danger, que nous avons rencontrées assez fréquemment.

Cliniquement, les *effets généraux* du sérum traduisent son effet antitoxique sur la fièvre, les sueurs, la diarrhée ; les humeurs acquièrent des propriétés agglutinantes, bactéricides, opsonisantes ; les leucocytes se multiplient, etc.

Les *effets locaux pulmonaires* sont moins marqués avec les sérums plus antitoxiques qu'antibacillaires. Les sérums bactériolytiques amènent des modifications très appréciables et souvent très rapides des foyers tuberculeux.

Les sérums spécifiques ont été appliqués avec succès dans les *tuberculoses chirurgicales* (sérum de Marmorek). Nous avons enregistré des résultats

remarquables avec la bactériolysine dans la *péritonite tuberculeuse* plastique et dans la *tuberculose rénale*.

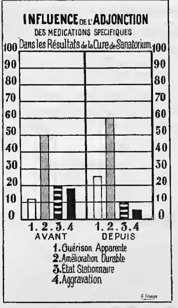


Fig. 5. — Schéma représentant les avantages de l'adjonction des médicaments spécifiques au traitement classique hygiéno-diététique.

Nous estimons que l'usage des sérums ne doit pas se limiter aux traitements de la tuberculose confirmée. La bactériolysine, en particulier, permet d'atteindre le bacille dès son entrée dans l'organisme ; c'est là un *traitement préventif* de la tuberculose au sens anatomique du mot. Il permet de réaliser une immunisation active au cours de ces états connus cliniquement sous le nom de prétuberculose.

Bien entendu, nous préférons, toutes les fois que cela est possible, la vaccination préventive proprement dite selon la technique de Maragliano. Notre observation nous a permis d'en reconnaître l'importance.

Nous n'insistons pas sur les *accidents de la sérothérapie antituberculeuse*, ni sur les moyens pratiques de les prévenir que nous avons étudiés. Les troubles anaphylactiques graves sont assez rares. Les formes atténuées de la malsdie sérique sont en général fugaces.

En somme, la sérothérapie antituberculeuse dont nous sommes fermement partisan, malgré ses imperfections, repose sur des bases scientifiques solides.

Elle peut ne pas guérir toujours, mais elle améliore le plus souvent puisqu'elle seule, avec la tuberculinothérapie, développe chez le tuberculeux les réactions défensives spécifiques, adjuvants indispensables de la cure classique hygiéno diététique.

ÉTUDES BACTÉRIOLOGIQUES DIVERSES

Nos recherches de bactériologie expérimentale ont porté, en dehors de la tuberculose, sur d'autres espèces microbiennes. Citons entre autres le *streptocoque*, le *staphylocoque*, le *bacille d'Eberth*, le *bacille de Löffler*, le *bacille du charbon*, celui du *charbon symptomatique*, le *vibrion septique*, *etc.*

Nous analysons plus loin les questions de bactériologie en rapport direct avec la clinique. Nous résumons ici nos travaux sur la *diphtérie*, le *charbon symptomatique du bœuf*, sur divers *microbes aérobies et anaérobies sporulés* ou *asporogènes*.

Dans toutes nos expériences, nous avons suivi la même orientation biologique générale, mettant en lumière la variabilité des espèces bactériennes, végétative ou pathogène sous l'influence des agents physiques ou des humeurs de l'organisme.

I. — DIPHTÉRIE

Influence de divers milieux nutritifs sur la végétabilité et la virulence du bacille de Lœffler. (En collaboration avec M. J. NICOLAS.)

Société de Biologie, décembre 1889.

On connaît l'influence qu'exercent sur la virulence de plusieurs espèces microbiennes les variations de composition des milieux nutritifs.

En ce qui concerne le bacille de la diphtérie, on constate l'affaiblissement rapide du pouvoir toxique du microbe suivant la composition du milieu et son acidification.

Or, il est très important, pour la création et l'entretien du pouvoir antitoxique chez les chevaux producteurs de sérum antidiphtérique, de posséder des millieux nutritifs qui favorisent la végétabilité et conservent la virulence du bacille spécifique, afin d'obtenir en peu de temps des toxines très actives. De là, l'utilité des recherches de la nature de celles que nous avons poursuivies.

Nous avons observé des modifications très importantes de cette végétabilité, et cela dès le début, aussi bien après les deuxième ou troisième générations qu'après la dixième; peu intense en bouillon ordinaire, elle se montrait très active, avec voile marqué, en bouillon Massol ; très rapide et luxuriante, soit avec d'abondants grumeaux, soit avec une épaisse pellicule, en bouillons additionnés de sérum humain ou de sérum de cheval normal. Il faut noter surtout l'influence remarquable de ce dernier.

Par ordre ascendant, les milieux les plus favorables à la *végétabilité* du bacille de Löffler sont : le bouillon ordinaire, le bouillon Massol, le bouillon contenant 1/10 de sérum humain et surtout celui contenant 1/10 de sérum de cheval normal.

Une part importante de ces modifications semble aussi devoir être attribuée au repiquage fréquent des cultures.

Au cours de nos expériences, la *virulence* des trois échantillons de bacilles avec lesquels nous avons travaillé s'est très notablement accrue.

Action exercée par l'ozone sur le bacille de la diphtérie et sur sa toxine. (En collaboration avec M. Marc Troude.)

Société médicale des Hôpitaux de Lyon, février 1903.
Société de Biologie, février 1903.
Mémoire in *Archives d'Electricité Médicale*, février 1903.

L'ozone a été préconisé comme un agent bactéricide très puissant sur les microbes en suspension dans les liquides. Cette propriété nous a engagé à entreprendre ce travail qui s'ajoute à nos recherches sur l'action de l'ozone sur le bacille de Koch.

Dans le présent dispositif expérimental, nous avons fait barboter l'air ozonisé à travers les cultures ou la toxine diphtériques, recherchant ainsi: 1° l'action de l'ozone sur le bacille de Löffler; 2° sur la toxine diphtérique.

A. Action sur le bacille de la diphtérie. — Le passage d'air ozonisé à travers une culture au moment de son ensemencement retarde légèrement le développement de celle-ci, sans l'enrayer toutefois.

En faisant passer à travers une *culture* de bacilles de la diphtérie 468 litres d'air ozonisé à 0 mill. 25 d'ozone par litre, soit une quantité totale d'ozone de 118 milligrammes, on ne détruit pas les bacilles diphtériques en évolution dans la culture, mais on diminue légèrement le pouvoir végétatif. Par contre, on atténue la virulence d'une façon considérable, au point que 1/2 centimètre cube de la culture n'entraîne pas la mort des cobayes, alors que la dose mortelle de la culture non modifiée est de 1/10 de centimètre cube.

Dans le cas où l'inoculation entraîne la mort des sujets, ceux-ci succombent plus tardivement et n'offrent que des lésions locales.

L'ordre de disparition des manifestations anatomo-pathologiques de l'infection diphtérique expérimentale est le suivant à mesure que s'accentue l'atténuation de la culture par l'ozone: d'abord, absence de pleurésie, diminution de la congestion intestinale et de l'épanchement séro-hématique péritonéal; puis, absence de congestion des capsules surrénales; les lésions minimes causées par la culture consistent en œdème local au point inoculé avec adénite régionale.

B. Action sur la toxine diphtérique. — L'action exercée sur la toxine diphtérique par 60 litres d'air ozonisé à 0 mill. 25 par litre est nulle, tandis

qu'en élevant la quantité d'air ozonisé à 150 litres, la toxine est sensiblement modifiée. Elle est presque entièrement détruite si la quantité d'air ozonisé dépasse 200 litres. L'aspect du liquide se modifie parallèlement et prend une teinte brun foncé.

Dans le premier cas, la toxine ozonisée laisse survivre l'animal dix jours, alors que le cobaye témoin succombe en vingt-quatre heures. Dans le second cas, la survie du cobaye est illimitée, même après l'inoculation d'une dose de toxine dix fois plus forte que la dose mortelle de toxine normale.

L'inoculation de la toxine diphtérique atténuée par l'ozone comporte la même gamme de lésions que celle observée après l'injection de cultures ozonisées.

Influence de la mucine sur le bacille de Lœffler et sur sa toxine.

Société de Biologie, décembre 1901.
Société des Sciences médicales de Lyon, 4 décembre 1901.

Divers auteurs ont vu que le bacille diphtérique ne se développe pas dans le mucus nasal dont Würtz et Lermoyez ont également constaté le pouvoir bactéricide vis-à-vis du microbe du charbon. William Park et Wright ont montré que la partie postérieure des fosses nasales est aseptique.

Nous avons recherché à l'aide d'une préparation de mucus extrait du tégument externe de la limace par quel mécanisme s'exerçait, sur le bacille de la diphtérie, l'action de cette sécrétion signalée plus haut.

Action sur la végétabilité. — Le bacille de Löffler ne peut se développer dans la mucine pure. Elle constitue donc pour ce microbe un *milieu très dysgénésique*, si l'on mélange à parties égales le bouillon nutritif et la mucine. Par contre, la végétation a lieu normalement dans un mélange de deux tiers de bouillon et d'un tiers de mucine, sans modification de la morphologie ni de la virulence pour le cobaye.

Action sur la virulence. — La mucine exerce, après mélange *in vitro*, une action atténuatrice incontestable sur la virulence du bacille de Löffler; peu marquée si le mélange est extemporané, même dans la proportion de 1/4 de centimètre cube de culture pour 3 centimètres cubes de mucine, elle commence à devenir évidente après un contact d'une demi-heure et s'accuse

progressivement jusqu'à permettre la survie de quelques-uns des cobayes si le mélange est maintenu pendant quatre heures. Après huit heures de contact, la virulence est complètement supprimée.

Le mélange *in vivo* réalisé par inoculation de la culture sous la peau de la cuisse et celle de la mucine en un point opposé n'apporte aucune modification aux effets mortels de l'inoculation.

Le mucus trachéal du cheval a une action absolument comparable à celle du mucus de la limace.

Action sur la toxine. — Le mélange extemporané *in vitro* et le mélange *in vivo* se sont montrés également inefficaces à enrayer l'action de la toxine diphtérique.

Après huit heures de contact *in vitro*, la mucine pure, aux doses de 1/4, 1 et 3 centimètres cubes, n'a aucune action enrayante sur les effets de la toxine.

Le mucus est donc doué d'une action dysgénésique importante pour le bacille diphtérique ainsi que d'une action bactéricide certaine, mais demandant pour s'exercer des conditions particulières. Il demeure sans effet sur la toxine.

Essais d'immunisation expérimentale contre le bacille de Lœffler et ses toxines par l'ingestion de sérum antidiphtérique. (En collaboration avec M. J. Nicolas.)

Société de Biologie, octobre 1899.

Mémoire in *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, janvier 1900.

Depuis longtemps, on s'est efforcé d'employer la voie digestive (voie buccale ou voie rectale) pour réaliser la vaccination de l'organisme. Par suite de la direction de nos recherches expérimentales ou cliniques, nous avons prêté toute notre attention à cette question.

En ce qui concerne les sérums thérapeutiques, divers auteurs, parmi lesquels Chantemesse, ont proposé de substituer la voie digestive à la voie sous-cutanée pour l'administration des antitoxines diphtériques ou tétaniques.

Si le sérum antidiphtérique conservait dans ces conditions toute son efficacité, nous serions en présence d'un progrès considérable au point de vue pratique, permettant d'éviter au patient la douleur, les risques d'infection ou de suppuration et même les accidents sériques.

Malheureusement, cette tentative, à laquelle s'adjoignirent Charrin, Gibier, Carrière, de Minicis, ne reçut pas confirmation dans diverses recherches expérimentales, dont les nôtres.

Effectivement, en introduisant du sérum dans l'estomac du cobaye, dans le but d'obtenir une immunisation préventive contre les effets d'une inoculation ultérieure, soit de culture complète, soit de toxine diphtérique, l'immunisation a été obtenue exceptionnellement.

Nous pensons que dans les cas exceptionnels où la survie a été constatée, la sonde qui servait à l'introduction du sérum a pu érailler les premières voies digestives et déterminer une sorte d'inoculation directe d'une petite quantité de sérum dans le tissu conjonctif, ce qui expliquerait la survie passagère de quelques sujets.

A supposer que cette explication ne soit pas plausible, l'immunisation par le tube digestif ne saurait être susceptible d'applications étendues, car elle semble irrégulière dans son apparition. Enfin, elle s'est montrée insuffisante dans les cas rares où on a pu la constater, après l'introduction de doses énormes d'antitoxines.

L'emploi de ce mode d'administration du sérum antidiphtérique en thérapeutique paraît peu satisfaisant.

Cytologie de la pleurésie diphtérique expérimentale du cobaye. (En collaboration avec le professeur J. Courmont.)

Société de Biologie, 12 janvier 1901.

MM. Widal et Ravaut ont pratiqué en 1901 l'examen cytologique du liquide séro-fibrineux épanché dans les plèvres du cobaye qui meurt à la suite de l'inoculation sous-cutanée de la toxine diphtérique. Ils ont constaté au sein de cet épanchement la présence à peu près exclusive des lymphocytes.

Notre travail a confirmé les résultats publiés par MM. Widal et Ravaut et introduit une notion nouvelle, à savoir que chez le cobaye tué par l'inoculation de toxine diphtérique, l'épanchement renferme presque exclusivement des mononucléaires (lymphocytes : petits 21 pour 100, moyens 46 pour 100, grands 23 pour 100. Grands monos à noyau pâle 10 pour 100).

Le liquide pleural provoqué par la toxine diphtérique est très fibrineux, se prend rapidement en masse, contient une notable quantité de globules

rouges et constitue un bon milieu de culture pour les bacilles diphtériques.

Chez les cobayes inoculés avec la culture complète, l'épanchement pleural se produit un peu moins fréquemment qu'avec la toxine. Le liquide est plus hématique et moins fibrineux. Il est un milieu de culture moins favorable pour les bacilles diphtériques.

La formule leucocytaire est nettement mononucléaire.

La *mononucléose* est donc la formule de l'*épanchement pleural dans la diphtérie expérimentale.*

Sur l'anaphylaxie sérique croisée. (En collaboration avec M. Durand.)
Rapport à la Caisse des Recherches scientifiques, 1913.

L'extension de la thérapeutique par les sérums spécifiques multiplie les circonstances dans lesquelles le même individu peut être appelé à subir successivement, parfois à brève échéance, deux traitements par des sérums spécifiques, homologues ou hétérologues.

Nous avons cherché si deux sérums fournis par des espèces animales différentes et administrés l'un après l'autre au même sujet provoqueraient des accidents anaphylactiques, comparables à ceux produits par la réinjection d'un sérum homologue.

Nous adressant à du sérum de cheval antidiphtérique et à du sérum antitoxique de la veine rénale de la chèvre, préconisé dans le traitement des néphrites par M. J. Teissier, nous avons constaté ce qui suit :

1° *Anaphylaxie sérique directe.* — Le sérum de la veine rénale de la chèvre, chauffé à 50 degrés pendant une heure ou non chauffé, prédispose le cobaye à subir le choc anaphylactique lors de sa réinjection intracérébrale avec du sérum caprin, de la même façon que le sérum antidiphtérique ou normal de cheval sensibilise vis-à-vis de lui-même.

Le tableau du choc anaphylactique lors de la réinjection de sérum de chèvre est identique à celui causé par l'injection déchaînante de sérum de cheval.

L'anaphylaxie par le sérum de chèvre comporte dans ses manifestations les mêmes degrés dans l'intensité que ceux observés dans l'anaphylaxie avec le sérum équin. Peut-être le sérum caprin donne-t-il moins de troubles diarrhéiques.

2° *Anaphylaxie sérique croisée.* — Le sérum antidiphtérique de cheval, chauffé ou non chauffé, sensibilise le cobaye à une injection déchaînante intracérébrale de sérum caprin. L'anaphylaxie croisée se produit ici avec la même intensité que s'il s'agissait de la réinjection d'un sérum homologue.

Réciproquement, on voit que le sérum rénal de chèvre anaphylactise pour le sérum de cheval.

Les symptômes de cette anaphylaxie croisée ou hétérologue sont identiques à ceux de l'anaphylaxie sérique directe ou homologue. Ainsi, on observe depuis le simple prurit et l'éternuement avec secousses du diaphragme, jusqu'à la parésie, aux convulsions et à la mort presque immédiate.

Nous avons obtenu la mort, au milieu de violents phénomènes convulsifs, en deux à trois minutes, aussi bien sur des cobayes sensibilisés avec du sérum de chèvre et éprouvés avec le sérum de cheval que sur des sujets préparés avec du sérum équin, et réinjectés avec du sérum caprin.

L'anaphylaxie sérique croisée ou hétérologue existe donc au même titre que l'anaphylaxie sérique directe ou homologue. Elle impose en clinique les mêmes précautions pour prévenir ses accidents.

Emploi du sérum sec antidiphtérique dans la prophylaxie de la diphtérie.

Société médico-chirurgicale militaire de la XIVe Région, 23 novembre 1918.

La sérophylaxie sous-cutanée a longtemps résumé toute la prophylaxie bactériologique de la diphtérie. Les quelques inconvénients de cette méthode l'ont fait souvent négliger ou pratiquer avec hésitation.

Le rôle épidémiologique chaque jour mieux connu des *porteurs de bacilles de Löffler* a orienté la prophylaxie vers le *traitement local par insufflations de sérum antidiphtérique bactéricide sec* pulvérisé dans la région pharyngo-amygdalienne. Ces insufflations constituent actuellement la méthode de choix pour détruire le bacille de Löffler dans la gorge des porteurs de germes convalescents ou sains.

Ce traitement donne des résultats parfois fort précoces. Il assure en tout cas la disparition des germes dans un laps de temps moyen de vingt jours, par conséquent beaucoup plus rapidement que lorsque les porteurs sont abandonnés à eux-mêmes sans traitement spécifique.

Mais avant de rendre à la vie collective les porteurs isolés et traités par les insufflations, il est *indispensable de pratiquer une culture de la gorge une semaine au moins après la cessation du traitement par le sérum sec*, afin d'être assuré de la disparition réelle des bacilles.

A l'appui de ces conclusions, importantes au point de vue hygiénique, nous citerons les faits suivants :

1° Une épidémie est apparue dans une colonie de convalescents militaires, engendrée par un diphtérique convalescent « blanchi » en huit jours par le sérum sec, qui, après deux examens culturaux faits dans les cinq jours suivant la fin du traitement, avait été étiqueté : non porteur de germes. Examiné à nouveau treize jours après la cessation des insufflations, sa gorge avait donné une culture de bacilles de Löffler moyens.

2° Un foyer diphtérique a succédé dans un groupement d'enfants réfugiés, à la cessation de l'isolement de porteurs de germes traités par le sérum chez qui un ensemencement prélevé le lendemain de la cessation du traitement avait été infructueux. Un nouvel examen fait huit jours plus tard montra chez quelques-uns de ces anciens porteurs, réputés guéris, des colonies de bacilles diphtériques. Leur désinfection n'avait donc été qu'apparente et temporaire.

3° A la suite de trois cas d'angine diphtérique dans un pensionnat contenant quarante enfants, toute la collectivité fut soumise deux fois par jour pendant une semaine à des insufflations de sérum sec dans la gorge et les fosses nasales.

Les ensemencements prélevés le jour de la cessation des insufflations donnèrent 8 cultures positives sur 40 (4 à bacilles longs, 4 à bacilles moyens). Après huit jours de suspension de traitement, 18 cultures furent positives (2 à bacilles longs, 16 à bacilles moyens); les insufflations continuées pendant quinze jours et suivies de prélèvements correctement pratiqués permirent d'éteindre ce foyer.

II. — CHARBON SYMPTOMATIQUE

Propriétés chimiotaxiques du sérum immunieant contre le charbon symptomatique et sa neutralisation par l'acide lactique.
Société de Biologie, juin 1901.

S. Arloing a préparé un sérum qui jouit, à des degrés divers, de propriétés curatives, préventives et antitoxiques contre le charbon symptomatique. A l'aide de l'inclusion dans le péritoine du lapin de sacs de baudruche, nous avons recherché si ce sérum possédait, comme d'autres sérums de sujets immunisés, des propriétés chimiotactiques positives. Nous avons comparé à un sérum de génisse normale le sérum d'une génisse immunisée contre le *bacterium Chauvœi*. Le *sérum anticharbon symptomatique* a manifesté *un pouvoir chimiotactique* huit fois plus grand que celui d'un sérum normal, comme le montrent les chiffres ci-dessous :

Sérum de génisse normale : 49 et 72 leucocytes comprenant :

Lymphocytes	2,5 p. 100	3,5 p. 100
Mononucléaires.	18	19
Polynucléaires	79,5	76
Eosinophiles.	0	0,5

Dans deux cas correspondants, nous avons obtenu respectivement, dans le même volume de liquide, avec du :

Sérum anticharbon symptomatique : 389 et 385 leucocytes comprenant :

Lymphocytes	3 p. 100	4 p. 100
Mononucléaires	5	7
Polynucléaires.	92	89
Eosinophiles	0	0

Ces globules blancs étaient souvent agglomérés par groupes d'environ vingt à vingt-cinq et comme agglutinés.

S. Arloing et Cornevin avaient observé que l'adjonction d'une petite quantité d'acide lactique à la sérosité virulente du charbon symptomatique rendait l'inoculation positive de cette sérosité plus certaine. Ils avaient conclu à l'exaltation de la virulence par l'acide lactique. MM. Nocard et Roux, après

avoir constaté l'exactitude du fait lui-même, en donnèrent une autre explication. Ils avaient pensé que l'acide lactique altérait les éléments anatomiques dans le foyer de l'inoculation et que les éléments lésés n'opposaient plus de résistance à l'action du bacille virulent. L'acide lactique n'agirait-il pas en éloignant purement et simplement les leucocytes qui tendraient à envahir le foyer de l'inoculation?

Nous avons démontré effectivement que l'*acide lactique*, que l'on sait doué de *propriétés chimiotaxiques négatives*, mélangé au sérum anticharbonneux dans les proportions de 1/50 à 1/100, *neutralise en grande partie les propriétés chimiotaxiques du sérum*, à tel point qu'il n'appelle plus que 85 leucocytes au lieu de 389.

A la dose de 1/10 ou 1/12 et à la température de 38 degrés, l'acide lactique détermine une sorte de gélification du sérum et toute action chimiotaxique est suspendue.

L'action neutralisante que le sérum anticharbonneux exerce dans un mélange de sérum et de virus inoculé sous la peau s'expliquerait, peut-être, par l'afflux des leucocytes au point d'inoculation sous l'influence de la propriété chimiotaxique du sérum.

III. — MICROBES AÉROBIES ET ANAÉROBIES

I. — Action de la mucine sur les microbes aérobies et anaérobies.
Société de Biologie, mars 1902.
Province médicale, mars 1902.

II. — Recherches sur le pouvoir bactéricide et antitoxique de la mucine.
Mémoire in *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, mars 1902.

Le mucus est un agent protecteur des plans limites de l'organisme. Sa production paraît universelle chez les êtres vivants, puisqu'il existe même en abondance dans les cultures microbiennes, comme l'ont établi les recherches de Charrin et Desgrez, de Behring, de Babes, de Weyl, etc. Son rôle protecteur, chez les animaux supérieurs, est dû à une propriété germicide, comme

l'ont dit Würtz et Lermoyez et plusieurs autres observateurs. Si cette sécrétion joue un rôle bienfaisant sur les surfaces des cavités muqueuses dans lesquelles elle enrays la pullulation microbienne ou maintient les microbes dans un état saprophytique, elle est fort nuisible si on l'introduit dans les vaisseaux. MM. Charrin et Moussu ont signalé que le mucus dilué, injecté dans les veines du lapin à la dose de o gr. o5 à 15 centigrammes par kilogramme, déterminait la mort et communiquait au sang une coagulabilité excessive, même pendant la vie.

Les animaux invertébrés, à corps mous et nus, tels que les limaces, sont protégés aussi par un mucus abondant qui empêche leur infection par les germes extérieurs. Louis Dor a montré que ce mucus avait des propriétés coagulantes énergiques.

M. Dor et M. Lavocat ont fait subir à la mucine des limaces rouges des modifications qui l'ont rendue soluble. C'est ce produit dont nous avons étudié l'action vis-à-vis des microbes comparativement aux propriétés du mucus frais emprunté à la muqueuse respiratoire du cheval, suivant la technique de MM. Charrin et Moussu.

Nos recherches se divisent en *trois groupes :*

Action sur la végétabilité des microbes. — Les microbes sont ensemencés dans la mucine pure ou dans des bouillons contenant 2/3, 1/2 ou 1/3 de mucine. Nous relatons ailleurs les résultats concernant le bacille de la diphtérie.

Dans toutes les proportions indiquées, la mucine exerce sur les microbes *aérobies* suivants : *bacille du charbon*, *de la tuberculose et typhique* une *action dysgénésique et bactéricide complète*. Sur les microbes *anaérobies (vibrion septique*, *bacille du charbon symptomatique)*, la mucine a montré une *action dysgénésique et bactéricide moins nette* que sur les cultures aérobies. Ses effets semblent varier suivant l'sspèce microbienne; le *bacterium Chauvœi* se montra plus résistant à son action. Les pouvoirs dysgénésiques et bactéricides ne sont pas connexes et peuvent s'exercer séparément sur les microbes.

Action sur la virulence des microbes. — L'action de la mucine sur la

virulence des microbes pathogènes, asporogènes ou sporulés, a été étudiée à l'aide : 1° des *mélanges « in vivo »* réalisés, tantôt en inoculant en deux points différents de l'organisme animal, culture et mucine, tantôt en traitant des sujets par la mucine après leur infection expérimentale ; 2° des *mélanges « in vitro »* tour à tour *extemporanés* ou *prolongés* pendant un laps de temps variant de un quart d'heure à quarante-huit heures.

Bacilles asporogènes. — Outre le bacille de Löffler dont la virulence est atténuée après un contact suffisant, nous avons recherché les effets de la mucine sur deux variétés de bacilles de la tuberculose. *In vivo*, la mucine n'exerce aucune action sur le bacille en culture homogène. *In vitro*, après un contact de trois heures, la culture perd sa virulence ; elle est atténuée déjà après trente minutes. Par contre, la mucine est sans effet sur les cultures solides du bacille tuberculeux.

Bacilles sporulés. — Sur les cultures jeunes non encore sporulées du bacille du charbon, du vibrion septique, le mucus exerce une action atténuatrice dès une heure et demie de contact. Après quatorze heures, les cobayes résistent ou meurent très tardivement, en un mois. Si les cultures sont sporulées, l'action atténuatrice ne se manifeste qu'après un contact de vingt-quatre heures.

Sur les sérosités virulentes du charbon symptomatique, la mucine jouit d'une influence modificatrice très nette de la virulence sans aller jusqu'au pouvoir bactéricide complet.

Action sur les toxines microbiennes. — Nous avons mis en contact la mucine avec les toxines : 1° *in vivo*, en injectant des mélanges faits extemporanément ; 2° *in vitro*, dans des mélanges préparés plus ou moins longtemps avant leur inoculation ; 3° *in vitro*, en joignant à l'action de la mucine l'influence de la chaleur.

De nos recherches sur la toxine diphtérique et la tuberculine nous concluerons que :

La mucine ne modifie pas l'activité des toxines microbiennes auxquelles on cherche à l'opposer, même après un contact prolongé *in vitro* ; elle n'est donc douée d'aucune action antitoxique ou modificatrice des toxines.

Cette absence d'action sur les toxines se manifeste aussi bien à la température ordinaire qu'à des températures comprises entre 38 et 52 degrés.

IV. — TECHNIQUES BACTÉRIOLOGIQUES

Les Techniques bactériologiques, biologiques et vaccinothérapiques de Wright.
(En collaboration avec R. Biot.)

Bulletin médical, décembre 1913.

Nous décrivons dans cet article les points originaux des méthodes découvertes et mises en œuvre par le bactériologiste anglais, Sir A.-E. Wright dans son Institut du Department for therapeutic Immunisation, au St. Mary's Hospital de Londres.

De même que nous avions tenu à nous rendre compte sur place à Gênes et à Bruxelles des méthodes de Maragliano et de Bordet et Gengou, nous avons étudié à Londres la question des opsonines, du pouvoir antitryptique du sérum, le temps de coagulation du sang, les méthodes générales d'immunisation et de vaccinothérapie, stock-vaccins et autovaccins anti-staphylococcique, streptococcique, typhique, pneumococcique, tuberculeux, actinomycosique, etc.

DEUXIÈME PARTIE

MÉDECINE EXPÉRIMENTALE ET CLINIQUE

ÉTUDES ÉTIOLOGIQUES, PATHOGÉNIQUES, ANATOMO-PATHOLOGIQUES

Nous groupons en neuf chapitres nos publications ayant pour base la Clinique.

Nos observations ont donné lieu parfois à des hypothèses étiologiques et pathogéniques.

Suivant les principes formulés par Claude Bernard dans l'Introduction à la Médecine Expérimentale, notre but a été de les soumettre au contrôle du laboratoire puisque « les hypothèses ont pour objet de nous faire faire des expériences nouvelles ».

Ces tendances ressortiront surtout dans nos travaux sur les *altérations tuberculeuses de l'estomac*, sur la *tuberculose pulmonaire* qui nous ont conduit à appliquer au malade les ressources offertes par la bactériologie, dans nos constatations sur l'action exercée par la *rate* sur la *composition du sang*, dans nos recherches (avec M. le professeur J. Teissier) sur l'*albuminurie* et les *néphrites tuberculeuses*, sur le *régime gras dans le diabète*, ainsi que sur la *myocardite typhique* dont l'étude a nécessité une importante étude graphique.

ULCÉRATIONS TUBERCULEUSES DE L'ESTOMAC

TUBERCULOSE PULMONAIRE

MÉDICATIONS SPÉCIFIQUES. PNEUMOTHORAX ARTIFICIEL
ÉTUDES HÉMATOLOGIQUES

REIN ET TUBERCULOSE

NÉPHRITES ET ALBUMINURIES TUBERCULEUSES

DIABÈTE ET RÉGIME GRAS

MYOCARDITE TYPHIQUE

MÉDECINE EXPÉRIMENTALE ET CLINIQUE

I. — TUBE DIGESTIF ET ANNEXES

TUBERCULOSE GASTRIQUE

Des ulcérations tuberculeuses de l'estomac. — Etude clinique, expérimentale et anatomo-pathologique (9 planches hors texte et 1 figure dans le texte).

Thèse inaugurale, Lyon, 1902.
Récompensée par l'Académie de Médecine, 1903.

A lire les traités classiques, les ulcérations tuberculeuses de l'estomac étaient pour ainsi dire des curiosités tellement on les croyait rares. M. Marfan déclarait, en 1887, n'avoir trouvé, dans la science, que douze cas certains de cette affection. M. Letorey, M. Batsère, en 1901, parvinrent à réunir 35 observations. A propos d'un cas que nous avons eu l'occasion d'observer et grâce aux documents que nous avons pu trouver dans le laboratoire d'anatomie pathologique de Lyon, nous avons résolu de nous consacrer, sous la direction de MM. les professeurs Tripier et J. Paviot, à l'étude de cette question.

En compulsant avec soin un grand nombre de publications scientifiques, nous avons pu réunir *140 observations d'ulcérations tuberculeuses de l'estomac* auxquelles nous avons ajouté *7 observations inédites* que nous ne pouvons songer à analyser ici. Sans être fréquentes, les ulcérations tuberculeuses de l'estomac ne sont donc pas absolument rares.

Notre travail, comptant environ 400 pages, est divisé en trois parties : la première clinique et anatomo-pathologique ; la seconde expérimentale ; la troisième est consacrée à la pathologie comparée.

I. CLINIQUE. — ANATOMIE PATHOLOGIQUE

De l'ensemble des documents que nous avons recueillis, nous nous sommes efforcé de dégager des notions étiologiques, cliniques et anatomo-pathologiques aussi précises que possible.

Les ulcérations tuberculeuses de l'estomac ne sont qu'exceptionnellement le premier foyer bacillaire dans l'organisme. En raison de leur allure clinique spéciale, il est indispensable de les rechercher systématiquement et avec attention.

On avait cru, jusqu'à présent, les ulcérations tuberculeuses plus fréquentes chez l'enfant. En réalité, celui-ci n'est pas plus atteint que l'adulte, mais le sexe masculin est plus souvent frappé que le sexe féminin, dans le rapport de 3 à 1 environ. Ainsi, on trouve 38 ulcères sur 2.115 autopsies d'enfants, soit 0,55 pour 100, contre un chiffre un peu supérieur chez l'adulte (2 pour 100 environ).

Les *conditions étiologiques générales* semblent avoir une faible importance dans la production de ces lésions. Il faut surtout chercher les relations avec les formes anatomo-cliniques de la tuberculose. Or, sous ce rapport, et toute proportion gardée, la tuberculose miliaire coïnciderait plus souvent avec les ulcérations gastriques que la phtisie pulmonaire chronique (10 pour 100 contre 3 pour 100).

Cette affection reste souvent silencieuse, et les *symptômes gastriques* qui l'accompagnent, sauf l'hématémèse, qui n'existe que dans 1/10 des cas, ne sont nullement caractéristiques. Il n'y a pas lieu de s'en étonner, car les malades, porteurs de ces ulcérations, sont le plus souvent des tuberculeux avancés chez qui le clinicien est habitué à voir des formes infiniment variées de troubles gastriques, cortège classique de la période ultime de la phtisie pulmonaire, tels que vomissements, gastralgie, anorexie, etc.

L'absence de symptômes caractéristiques, l'existence banale de troubles

gastriques chez les tuberculeux, font que l'on néglige souvent à l'autopsie d'examiner soigneusement et systématiquement l'estomac. On a dû laisser ainsi passer inaperçues un bon nombre d'ulcérations tuberculeuses de l'estomac qu'un examen nécropsique plus attentif aurait fait certainement découvrir. Ajoutons que, bien rarement, la perforation de l'estomac vient compliquer la maladie et causer une péritonite mortelle.

En conséquence, le *diagnostic* clinique est presque toujours impossible. Seule, l'hématémèse peut éveiller l'attention et mettre sur la voie.

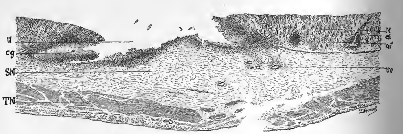


Fig. 6. — Coupe verticale d'une ulcération tuberculeuse typique de l'estomac chez un phtisique. U, Ulcération gastrique; M, muqueuse; TM, tunique musculeuse; cg, caséum et cellule géante ; al, al', amas lymphatiques hypertrophiés ; ve, vaisseaux avec infiltration cellulaire périphérique.

Le *traitement* est, le plus souvent, dirigé par les indications symptomatiques ; il n'a rien de spécifique. Une tentative de Pétruschky, où la tuberculine a fait le base du traitement, n'a pas été renouvelée.

L'*anatomie pathologique* nous montre que la région prépylorique est le siège ordinaire des lésions, probablement à cause de la fréquence en ce point des follicules lymphatiques. Habituellement unique, l'*ulcère tuberculeux typique* se présente avec une forme circulaire, de 1/2 à 1 centimètre de diamètre. Ses bords épaissis, dentelés, en remparts, minés en dessous par le processus ulcératif, ont une allure spéciale. Il succède à un foyer tuberculeux intrapariétal ; des tubercules de la muqueuse peuvent l'accompagner.

Sous le microscope, il a les caractères d'une ulcération creusée en plein tissu caséeux (voir fig. 6) dont le fond repose sur la mince couche musculaire de la muqueuse ou sur le tissu sous-muqueux hypertrophié.

Les oblitérations vasculaires par endartérite sont fréquentes au niveau de la lésion. Les bacilles de Koch sont rares dans les parois de l'ulcère. Dans le voisinage, on constate assez régulièrement une hypertrophie des formations lymphoïdes de la muqueuse. Ces ulcérations s'accompagnent toujours de la tuberculisation des ganglions lymphatiques périgastriques.

Il peut y avoir coïncidence de lésions cancéreuses et d'ulcérations tuberculeuses dans le même estomac et certaines formes de sténose pylorique pourraient reconnaître une origine tuberculeuse. Patella, Durante, Poncet et Leriche ont signalé les hypertrophies de la paroi gastrique prépylorique d'origine toxi-tuberculeuse.

Les ulcérations tuberculeuses typiques ne sont pas les seules pertes de substance de cette nature qui peuvent exister dans l'estomac. Nous avons signalé des *ulcérations tuberculeuses atypiques.*

Ainsi, on rencontre des ulcérations qui, primitivement semblables aux ulcérations typiques, se sont dépouillées peu à peu du tissu tuberculeux caractéristique, si bien qu'on ne voit plus sur les parois de l'ulcère aucun élément spécifique.

Insistons enfin sur la possibilité de rencontrer dans l'estomac d'un tuberculeux d'autres *ulcérations* ne relevant qu'indirectement de la tuberculose de l'organisme. Ces pertes de substance sont constituées par une nécrose superficielle de la muqueuse et reconnaissent une *origine toxique ou tuberculineuse*, au même titre que d'autres ulcérations gastriques ont également une origine toxémique.

Elargissant la compréhension du terme, nous sommes amené à donner le nom d'*ulcération tuberculeuse de l'estomac à toute perte de substance de la muqueuse gastrique produite sous l'influence de l'infection tuberculeuse par le bacille ou ses toxines.*

II. PATHOGÉNIE. — EXPERIMENTATION

L'anatomie pathologique nous a donc révélé trois variétés d'ulcérations tuberculeuses de l'estomac. Nous avons alors abordé le problème délicat de la *pathogénie* de ces lésions.

La contamination directe de l'estomac par les bacilles contenus dans les

crachats déglutis par le tuberculeux s'est présentée la première à l'esprit. Ensuite, étant donné l'existence de la tuberculose péritonéale, on a pensé qu'un tubercule développé dans la séreuse pouvait envahir par propagation la tunique musculeuse et la tunique muqueuse de l'estomac.

Si la contamination directe de la muqueuse paraît assez probable au premier abord, on peut lui objecter que l'estomac possède des moyens de défense naturels très efficaces représentés par le mucus et le suc gastrique. Mais on n'a pas manqué de faire remarquer que les fonctions de l'estomac sont, d'ordinaire, profondément troublées chez les tuberculeux avancés. A la propagation



Fig. 7. — Ulcère tuberculeux spontané de la caillette du bœuf, aspect macroscopique (grandeur naturelle).
Le relief visible sur le bord droit de la pièce est constitué par l'anneau pylorique.

du tubercule de la séreuse à la muqueuse, on peut opposer la rareté du tubercule dans les tissus musculaires et montrer que le tubercule d'origine péritonéale se cantonne habituellement dans la séreuse.

Ces considérations d'ordre pathogénique nous conduisent forcément à envisager aussi l'infection de la muqueuse par la voie sanguine ou par la voie lymphatique. Nous avons soumis ces diverses hypothèses à la critique de l'expérimentation.

Nos expériences personnelles, au nombre de trente, ont été pratiquées sur des veaux, des moutons, des chiens, des lapins et des cobayes.

Nous donnons ci-contre un tableau de nos expériences, moins pour montrer l'importance matérielle de nos recherches que pour mettre en évidence leur plan directeur et leurs conditions générales.

GROUPEMENT GÉNÉRAL DES EXPÉRIENCES

CONDITIONS GÉNÉRALES DES EXPÉRIENCES		Numéro des expériences	Espèce animale utilisée	Durée de l'expérience
				jours
I Infection directe de la muqueuse gastrique par ingestion de bacilles tuberculeux.	Milieu stomacal modifié. . . Hyperacidification. . .	I	Chien	23
	Milieu stomacal modifié. . . Alcalinisation . . .	II	—	93
	Muqueuse ischémiée.	III	—	78
	Section des pneumogastriques	IV	—	89
	Ulcérations mécaniques (grattage) . . .	V	—	39
	Escarifications locales (tartre stibié) . . .	VI	—	63
	Escarifications locales (tartre stibié) . . .	VII	—	30
II Infection par voie sanguine pure.	Injection intraveineuse.	VIII	Veau	39
	Injection intraaortique	IX	Chien	16
	Injection intraaortique	X	Lapin	51
	Injection dans les vaisseaux gastriques . .	XI	Chien	93
III Infection par inoculations intrapariétales.	Injections intrapariétales	XII	Mouton	106
	— —	XIII	Chien	87
	— —	XIV	Lapin	8
	— —	XV	—	86
	— —	XVI	—	67
	— —	XVII	Cobaye	108
	— —	XVIII	—	58
	— —	XIX	—	40
	Injections intra-pariétales. Spécialement sous-muqueuses.	XX	Lapin	10
	Injections intra-pariétales. Spécialement sous-séreuses .	XXI	—	78
	Injections intra-pariétales. Spécialement sous-séreuses .	XXII .	—	73
	Injections intra-pariétales. Ayant porté surtout sur la région prépylorique	XXIII	—	73
	Injections intra-pariétales. Ayant porté surtout sur la région prépylorique	XXIV	—	66
	Injections intra-pariétales. Ayant porté surtout sur la région prépylorique	XXV	—	86
	Avec ischémie de l'estomac	XXVI	Chien	77
	Avec tuberculisation de l'animal par voie sanguine	XXVII	Veau	38
	Avec tuberculisation de l'animal par voie sanguine	XXVIII	Chien	45
	Avec tuberculisation de l'animal par voie sanguine	XXIX	Lapin	92
	Avec ischémie pariétale et tuberculinations	XXX	Chien	79

Ainsi, nous avons tenté de produire des ulcérations tuberculeuses de l'estomac en adoptant plusieurs modes d'inoculation : 1° ingestion des bacilles après avoir altéré la muqueuse, mécaniquement ou chimiquement; 2° modification de la réaction de l'estomac par des alcalis ou des acides; 3° modification de la nutrition de la muqueuse par ligature des branches de l'artère

coronaire stomachique, ou section des nerfs du plexus gastrique. Nous avons injecté les bacilles dans les veines, dans l'aorte au-dessus du tronc cœliaque, ou bien plus ou moins profondément dans l'épaisseur des parois mêmes de l'estomac, après avoir ouvert la cavité abdominale (voir fig. 8).

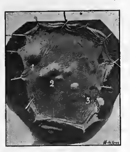


Fig. 8. — Cobaye (Exp. XVIII). — Effets des inoculations de bacilles de Koch dans les parois de l'estomac.

1, gros tubercule caséeux prépylorique au sommet duquel une fine ulcération permet l'issue du caséum; 2, tubercules n'ayant pas encore ulcéré la muqueuse; 3, ganglion tuberculeux de la grande courbure récliné en dehors.

Dans ces conditions, nous avons obtenu plusieurs fois la *reproduction expérimentale des ulcérations tuberculeuses de l'estomac.* Remarquons que

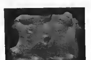


Fig. 9. — Chien (Exp. XXVIII). — Ulcère tuberculeux expérimental de la région pylorique obtenu à la suite d'une tuberculisation par voie sanguine.

les résultats positifs n'ont jamais succédé, soit à l'ingestion des bacilles, soit à leur insertion sous la tunique séreuse, mais toujours à l'injection des bacilles dans le système circulatoire sanguin, seule ou associée à une intoxication par la tuberculine, ou encore à l'inoculation sous la muqueuse gastrique.

Les figures 9 et 10 donnent l'aspect macroscopique et la coupe histologique d'un ulcère expérimental obtenu chez un chien, par inoculation de bacilles dans le sang.

L'étude des effets d'une inoculation intrapariétale dans le quatrième



Fig. 10. — Chien (Exp. XXVIII). — Coupe de l'ulcère tuberculeux de la figure 9.

1 et 1', bords de l'ulcération constitués par un lambeau de muqueuse ; 2, couche mince de cellules épithéliales tendant à recouvrir le fond de la lésion ; 3, nappe de cellules rondes ou épithélioïdes au sein de laquelle se creuse un diverticule linéaire s'enfonçant en pleine couche musculeuse.

estomac (caillette) du veau nous permet de saisir l'*évolution du processus ulcératif tuberculeux* (voir fig. 11).

Il s'agit d'une petite masse tuberculeuse développée dans le tissu conjonctif sous-muqueux ; cette masse fait saillir la muqueuse dans la cavité de l'estomac en poussant plus ou moins devant elle la *muscularis mucosæ;* elle est caséeuse dans son centre, épithélioïde et parsemée de cellules géantes à sa périphérie. Le mécanisme qui aboutira à la formation d'une ulcération est ici évident. Cette masse tuberculeuse fait disparaître la couche musculaire de la muqueuse et s'introduit par sa zone embryonnaire entre les tubes de la couche glanduleuse.

Il n'y a pas encore d'ulcération, mais déjà, en ce point d'affleurement du tubercule, la couche glandulaire est atteinte dans sa profondeur par les lésions tuberculeuses.

Parfois, et ce n'est pas là un des aspects les moins curieux des altérations gastriques d'origine tuberculeuse, il n'y a pas ulcération véritable. Sous

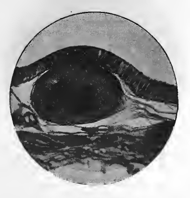


Fig. 11. — Veau (Exp. XXVII). — Tubercule de la paroi gastrique après inoculation locale.

Le tubercule dont le centre est caséeux pénètre dans la muqueuse sous forme d'une calotte semi-lunaire.
A droite, sur le bord de la figure, un tubercule caséeux, créé par inoculation locale et situé en pleine couche musculaire, ne peut, pour cette raison, envahir la muqueuse.

l'influence de la rétraction exercée à la face profonde de la muqueuse par un tissu inflammatoire parsemé de tubercules miliaires ou en voie de sclérose, la muqueuse s'est invaginée pour ainsi dire. Il en résulte donc simplement une *fausse ulcération* que le microscope permet d'identifier facilement (voir fig. 12).

L'étude histologique du résultat des inoculations sous-séreuses nous a montré que ces inoculations ne doivent pas envahir la paroi de l'estomac et provoquer une ulcération tuberculeuse de la muqueuse avec perforation complète de l'organe. Car, toutes les fois qu'on fait des coupes des parois de l'estomac, au niveau d'un point où la face péritonéale porte des granulations

tuberculeuses, on est frappé, ainsi que nous avons pu le constater chez l'homme, de voir ces tubercules, d'aspect si vivace, s'arrêter aux premiers faisceaux de la musculeuse gastrique et s'y aplatir comme une balle.

Enfin, dans nos infections expérimentales, nous avons reproduit les



Fig. 12. — Chien (Exp. XXX). — Fausse ulcération tuberculeuse. — Coupe verticale de la dépression de la muqueuse prépylorique située en I de la figure 13.
1 et 1', muqueuse gastrique formant les bords de la dépression, et 2, recouvrant le fond. M et M' *muscularis mucosæ ;* T, tubercule situé en plein tissu inflammatoire.

ulcérations tuberculeuses toxémiques ou *toxiques*, que nous avons signalées sur l'homme (voir fig. 13).

Là, à aucun moment, n'ont existé des lésions typiques dans la paroi ; là, pas d'embolie microbienne venant créer le foyer initial; l'action ulcérative est exercée sur la muqueuse de l'estomac par les toxines tuberculeuses contenues dans le sang, qui viennent s'éliminer dans cette région du tube digestif.

Ces ulcérations sont multiples, plus superficielles, parfois de simples exulcérations (voir fig. 14). Elles surviennent toujours cliniquement et expérimentalement chez des sujets profondément intoxiqués par la bacillose.

Leur mode de production semble toutefois être double. Toujours les vaisseaux sont en jeu ; mais tantôt, ils ne font qu'apporter aux éléments ana-

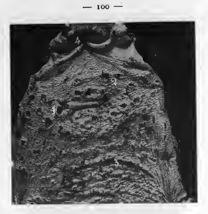


Fig. 13. — Chien (Exp. XXX). — Ulcérations toxiques de la région pylorique consécutives à des tuberculinations répétées.



Fig. 14. — Chien (Exp. XXX). — Coupe verticale d'une ulcération toxique tuberculinique (2 de la figure 13).

1, couche glandulaire normale ; 2, couche glandulaire altérée ; les tubes déchiquetés sont diminués de moitié en hauteur ; sclérose légère interglandulaire ; 3, *muscularis mucosæ* ; 4, sous-muqueuse.

tomiques un *sang très chargé en toxi-tuberculine* qui provoque leur destruction; tantôt, au contraire, ce sont les parois vasculaires elles-mêmes, continuellement baignées par un poison microbien, qui sont profondément modifiées. Ces parois deviennent alors le siège d'une prolifération dont le terme ultime aboutit à l'oblitération de la lumière du vaisseau, avec toutes les conséquences de cette altération vasculaire. On peut également invoquer l'*élimination du poison tuberculeux* par la région gastro-duodénale pour expliquer ces exulcérations toujours si nombreuses, analogues à tout prendre comme allure et localisation aux ulcérations des toxi-infections (érysipèle, brûlures, pneumococcie, intoxication aiguë diphtérique, etc.).

Ces exulcérations toxiques d'origine tuberculeuse se rapprochent au point de vue clinique, pathogénique et anatomique, de cette variété particulière d'érosion de la muqueuse gastrique, décrite et individualisée par Dieulafoy, en 1899, et appelée par lui *exulceratio simplex*. Elles sont aussi pathogéniquement homologues de ces ulcérations gastriques d'essence toxinique qui se rencontrent dans l'appendicite, la pneumococcie entre autres.

III. PATHOLOGIE COMPARÉE

Les ulcérations tuberculeuses de l'estomac ont été signalées principalement dans la caillette des animaux de l'espèce bovine, plus exposés, d'ailleurs, à la tuberculose, et chez lesquels la maladie prend une extension considérable. Mais, ainsi qu'en pathologie humaine, ces lésions étaient regardées comme des raretés. Nos recherches bibliographiques ne nous ont fourni que *dix observations*. Nous avons été assez heureux pour ajouter *une observation personnelle;* il s'agissait d'un ulcère de la caillette trouvé chez un bœuf atteint de tuberculose généralisée, saisi à l'abattoir de Lyon. L'anatomie pathologique nous a montré que cet *ulcère* appartenait à la variété *typique*, c'est-à-dire qu'il présentait à son fond et à son pourtour des édifications tuberculeuses (voir fig. 7). Elle nous a montré encore des lésions vasculaires importantes, comme on les trouve dans les ulcères de l'homme. De sorte qu'il nous était permis de supposer que les ulcérations tuberculeuses de l'estomac des ruminants reconnaissaient la même pathogénie que celles de l'estomac humain et offraient les mêmes variétés.

Nous avons eu également l'occasion de faire l'étude anatomo-pathologique

de trois nouveaux cas d'ulcérations tuberculeuses de la caillette, chez la vache. Ces *trois nouveaux cas*, recueillis en peu de temps, nous font croire que ces ulcérations sont assez fréquentes dans l'espèce bovine, et que leur nombre s'accroîtrait rapidement, si on mettait dans leur recherche le soin et la persévérance nécessaires.

Par un hasard heureux, ces trois observations que nous avons communiquées à la *Société des Sciences vétérinaires de Lyon* (octobre 1903), nous fournissent chacune un exemple des *trois variétés d'ulcérations* que nous avons notées chez l'homme et obtenues expérimentalement.

Ainsi, dans le cas que nous avons désigné sous le numéro I, l'ulcération est creusée *en plein tissu caséeux* et, dans le tissu sous-muqueux, autour de vaisseaux atteints d'endartérite végétante et de périartérite, on trouve des amas embryonnaires, premiers vestiges des édifications tuberculeuses. Dans le cas n° II, à côté de tubercules caséeux intramuqueux, existe une petite ulcération à bords saillants et légèrement minés en dessous, dans laquelle on ne trouve *pas trace de lésions histologiques tuberculeuses ;* on constate seulement une infiltration embryonnaire et de l'endartérite disséminée. Dans le cas n° III, les lésions revêtent l'aspect d'*érosions superficielles d'origine tuberculineuse*, intéressant exclusivement une faible épaisseur de la muqueuse.

Dans ce dernier exemple, existe une nécrobiose manifeste de la couche superficielle de la muqueuse et des glandes. Le tissu conjonctif intertubulaire resté en place est parfois envahi par de petites cellules rondes et par des tourbillons de tissu fibreux ; pas de lésion tuberculeuse nette au niveau de ces ragades superficielles. Ces ulcérations correspondent donc aux trois variétés anatomo-pathologiques et cliniques que nous avons décrites précédemment.

Toutes ces ulcérations ont été trouvées chez des animaux atteints de tuberculose généralisée ; toutes renferment de l'endartérite oblitérante ; par conséquent, nous rattacherons leur pathogénie à une infection bacillaire ou à une intoxication d'origine sanguine.

IV. CONCLUSIONS. — LES DIVERS TYPES D'ULCÉRATIONS TUBERCULEUSES

En somme, l'étude histologique des lésions expérimentales a démontré que ces dernières comprenaient trois variétés semblables à celles que nous

avons observées chez l'homme; leurs caractères sont identiques. Certaines ulcérations portent encore sur leurs parois la signature de la tuberculose; d'autres l'ont perdue par une sorte d'énucléation des granulations tuberculeuses. Dans toutes. les lésions vasculaires d'endartérite sont constantes et paraissent occuper une place prééminente, non dans la production du tubercule proprement dit de la muqueuse, mais dans l'ulcération de celle-ci.

L'altération de l'endartère est due aux toxines secrétées *in loco*, par les bacilles de Koch, ainsi qu'aux toxines secrétées dans des foyers éloignés et emportées par le courant sanguin.

Il paraît légitime d'individualiser, au triple point de vue clinique, anatomo-pathologique et expérimental, les formes suivantes :

1° Des ulcérations gastriques *typiques* creusées en pleine néoplasie tuberculeuse ;

2° Des ulcérations gastriques *atypiques* dont les parois ont perdu la signature histologique originelle;

3° Des ulcérations gastriques *toxi-tuberculeuses*, véritables exulcérations de nature toxinienne, tuberculineuse;

4° Enfin, des *fausses ulcérations*, au niveau desquelles la muqueuse n'est point ulcérée.

Tous ces faits nous ont permis de conclure que l'ulcération de la muqueuse gastrique infectée ou profondément altérée, à raison de la *bacillémie* ou de la *toxémie tuberculeuse* préexistante, s'achève sous l'*influence des altérations vasculaires de l'endartérite oblitérante*.

Nous expliquons par cette *pathogénie sanguine et vasculaire* cette particularité clinique que les ulcérations de l'estomac ne sont jamais les premières ni les seules lésions tuberculeuses chez le malade, qui présente toujours de la phtisie pulmonaire ou une autre localisation tuberculeuse. Nous comprenons aussi la fréquence plus grande des lésions ulcéreuses de l'estomac dans les cas de tuberculose miliaire généralisée où l'infection par l'intermédiaire de la voie sanguine est évidente et capitale.

Cirrhose tuberculeuse graiseeuee hypertrophique. — Augmentation du volume du foie datant de quatre ans. — Tuberculose pulmonaire discrète de date récente.
Société des Sciences médicales de Lyon, mars 1902.

A l'autopsie d'une malade se plaignant, depuis quatre ans, de troubles hépatiques accompagnés d'hépatomégalie, on a trouvé une cirrhose tuberculeuse graisseuse hypertrophique dont la nature fut confirmée par l'examen histologique. Les poumons présentaient des lésions discrètes de tuberculose pulmonaire dont les premiers symptômes remontaient à une année environ.

Il est intéressant de noter que, dans ce cas, il n'existait aucun antécédent alcoolique, et qu'il n'est pas possible d'incriminer non plus l'alcoolisme thérapeutique comme cause productrice de l'altération hépatique. Cette observation rentre donc dans la catégorie des faits étudiés par MM. Hanot et Gilbert, sous le nom d'hépatite tuberculeuse graisseuse hypertrophique et confirme la notion que la tuberculose peut, à elle seule, avoir la même influence pathogénique qu'on lui faisait partager autrefois avec l'alcoolisme.

Péritonite tuberculeuse avec poussée suraiguë ayant simulé une appendicite.
In thèse de Sotty, Lyon, 1901.

La fréquence de la nature tuberculeuse des manifestations chroniques appendiculaires ou périappendiculaires témoignant de la nature digestive probable de l'infection est mise dans le cas suivant nettement en évidence.

Une femme, souffrant de façon transitoire mais depuis longtemps, dans la région de la fosse iliaque droite, est prise brusquement de phénomènes péritonéaux (vomissements, ballonnement du ventre, température élevée, etc.) simulant par leur localisation et leur allure une poussée appendiculaire de la plus haute gravité. Une laparotomie révéla l'existence d'une poussée aiguë de granulations miliaires sur le péritoine et d'une masse de péritonite fibrocaséeuse chronique dans la région cœcale.

La malade succomba et les constatations anatomiques confirmèrent les notions acquises pendant l'intervention chirurgicale.

Plaie perforante par balle. — Séton thoraco-abdominal avec hernie épiploïque sane blessure grave des organee internes. (En collaboration avec M. Mouisset).
Société médico-chirurgicale militaire de la XIVe Région, 1915.

Cas curieux de séton postéro-antérieur par balle allant de la base du

thorax à la région de l'hypocondre gauche, ayant amené la perforation de la plupart des organes thoraco-abdominaux et guéri sans intervention chirurgicale.

II. — POUMONS ET PLÈVRES

I. — Sur la tuberculinothérapie et la sérothérapie antituberculineuse.

Congrès français de Médecine, 11[e] session, Paris, 1910.

II. — Quelques considérations cliniques et expérimentales sur les propriétés du sérum antituberculineux.

Journal médical français, 15 octobre 1910.

III — Les médications spécifiques antituberculeuses. — Sérothérapie. — Tuberculinothérapie. — Vaccination.

Progrès médical, 1912.

Dans une série de leçons de thérapeutique bactériologique faites à la Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Lyon, nous avons exposé nos diverses observations expérimentales et pratiques en matière de phtisiothérapie spécifique.

Nous ne reviendrons pas sur l'*immunisation passive* antituberculeuse par la *sérothérapie* qui trouve son indication principale dans les cas d'intoxication tuberculeuse.

La tuberculinothérapie, au contraire, tend à provoquer une *immunisation active* en excitant par les poisons bacillaires les moyens de défense de l'organisme du tuberculeux. Ce fait domine les indications de la méthode.

Nous avons employé en clinique la plupart des tuberculines : 1° les tuberculines contenant les poisons solubles ou exobacillaires (tuberculine primitive de Koch, tuberculine solide purifiée de l'Institut Pasteur, bouillon filtré de Denys, etc.), et 2° celles où sont présentes les toxines solubles et insolubles du bacille (nouvelle tuberculine de Koch, tuberculine précipitée de Calmette, tuberculine de Béraneck, tuberculines d'Arloing).

La tuberculinothérapie est *indiquée* dans les tuberculoses pulmonaires chroniques non évolutives, non fébriles, torpides, dans la tuberculose débu-

tante non hémoptoïque chez les sujets guéris en apparence, mais avec état général précaire.

Les *contre-indications* résulteront de la tuberculose aiguë, subaiguë, ulcérative, évolutive, hémoptoïque et fébrile, ainsi que de l'état nerveux, cardiaque ou rénal du sujet.

La *technique* de la tuberculinothérapie est délicate ; elle comporte beaucoup de discernement dans le choix du malade, sa direction et la tuberculine à employer.

On injectera des doses infinitésimales, progressivement augmentées tous les quatre à cinq jours, afin d'éviter de répéter l'injection pendant la phase

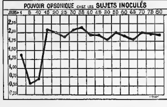


Fig. 15. — Courbe du pouvoir opsonique dans le sang d'un vacciné.

négative de l'immunité, tout en surveillant l'état local pulmonaire et la courbe thermique. On élèvera la dose, en suivant soit une progression arithmétique, soit une progression géométrique.

La *dose optima* pour un malade est souvent sensiblement inférieure à la *dose maxima* de tuberculine qu'il peut supporter.

A la moindre *réaction générale* (élévation de température de 0°5 à 0°2, troubles digestifs légers, accélération du pouls, agitation), ou, s'il existe une *réaction de foyer* (congestion pulmonaire, périlésionnelle, etc.), le traitement sera suspendu ou les doses diminuées.

La durée de la cure, variable suivant les cas, peut comporter l'emploi successif de tuberculines différentes (cures tuberculiniques polyvalentes).

La tuberculinothérapie amène une amélioration progressive de l'état général, avec remaniement des lésions dont l'évolution fibreuse s'accuse. Il y a en même temps des réactions humorales importantes, telle, par exemple,

l'amélioration de la formule d'Arneth qui, de I. 28; II, 56; III, 16; IV, 0; V, 0 pour 100, devient, après huit mois de traitement, I. 4; II, 30; III, 50; IV, 16; V, 0 pour 100.

Pour terminer la gamme des médications spécifiques antituberculeuses, nous signalerons nos recherches sur l'emploi de la *vaccination antituberculeuse* de Maragliano sur l'homme, nous réservant d'exposer plus loin nos travaux sur la vaccination antituberculeuse des bovidés.

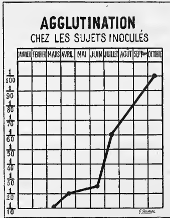


Fig. 16. — Courbe du pouvoir agglutinant du sang après la vaccination.

Le vaccin antituberculeux est constitué par une pulpe glycérinée semblable comme aspect au vaccin jennerien, contenant des bacilles humains très virulents tués par la chaleur, dégraissés et broyés. Il s'applique à la lancette sous la couche épidermique de la région deltoïdienne.

A la suite de la vaccination, survient une suppuration légère qui persiste deux ou trois mois. Il y a parfois au début un peu de fièvre, avec adénite axillaire.

Sous l'influence de cette *immunisation active*, s'élaborent des *anticorps bacillaires*. On peut en apprécier l'importance par l'élévation du *pouvoir*

opsonique (voir fig. 15) qui atteint 2 et plus, au lieu de l'indice habituel de 1,25, ainsi que par l'augmentation du *pouvoir agglutinant* (voir fig. 16) qui passe à 1/80, 1/100 et même 1/200.

L'emploi de ce vaccin peut être préventif, et même, chez certains malades non fébriles, il peut être utilisé dans un but curatif, en particulier dans les cas de gommes tuberculeuses.

Les médications spécifiques, non seulement rationnelles, mais encore pratiquement efficaces, sont très largement pratiquées à l'étranger. Il est désirable de voir leur usage se répandre en France.

Sur quelques cas de tuberculose pulmonaire traités par le sérum de Marmorek.

Société médicale des Hôpitaux de Lyon, 21 décembre 1909.

Nous avons appliqué le sérum de Marmorek sur un certain nombre de malades de la clinique de M. le professeur Teissier.

Tous ces malades étaient des tuberculeux avancés avec fièvre, sueurs, diarrhée, anorexie, vomissements, insomnie, tachycardie, dyspnée toxique. Ils avaient une expectoration très abondante, riche en bacilles.

Le sérum, sur des malades à ce stade, n'a pas déterminé une amélioration réelle et durable de l'état du poumon. Cependant, chez tous on a vu, à des degrés divers, mais toujours nettement, se modifier et s'amender les symptômes d'intoxication, et diminuer la quantité des crachats. De sorte que le sérum de Marmorek s'est montré, dans ces cas de tuberculose avancée, plus antitoxique qu'antibacillaire.

Son action a été moins locale que générale, ainsi que le prouvent les réactions humorales consécutives à son emploi que nous avons mises en lumière, savoir : augmentation du pouvoir agglutinant du sérum, augmentation du nombre des globules rouges et des leucocytes neutrophiles à trois et quatre noyaux. Cette réaction leucocytaire, tendant à un retour à la normale de ce qu'Arneth a appelé « la figure du sang » est particulièrement intéressante.

C'est, sur le terrain clinique, une constatation analogue à celle que nous avons faite expérimentalement sur l'action du sérum spécifique antituberculeux vis-à-vis des leucocytes.

Ces faits prouvant la valeur antitoxique prédominante du sérum spécifique viennent confirmer, dix ans après, la justesse des idées émises par MM. S. Arloing et Guinard, en 1900, au Congrès international de Médecine de Paris. Nous nous sommes fait à nouveau le défenseur de ces idées dans notre rapport sur l'Immunisation antituberculeuse.

Quoi qu'il en soit, le sérum antituberculeux est, dans beaucoup de cas, de par ses actions multiples sur l'organisme, un agent auxiliaire important dans la thérapeutique de la tuberculose.

Dans des essais parallèles qu'il poursuivait dans son service hospitalier, M. le professeur Roque est arrivé à des conclusions tout à fait superposables aux nôtres.

Sur les accidents aigus survenant au cours du traitement sérothérapique antituberculeux (anaphylaxie sérique). (En collaboration avec M. F. Dumarest.)

Société d'Etudes scientifiques de la tuberculose, 11 mars 1909.

Il ne s'agit pas ici des petits accidents sériques qui surviennent au cours du traitement sérothérapique de la tuberculose, mais de troubles beaucoup plus graves que nous avons eu l'occasion d'observer dans trois cas.

Ces troubles n'ont pas entraîné la mort des malades; cependant ils ont marqué le début d'une aggravation progressive des accidents pulmonaires.

Chez un premier malade ayant parfaitement toléré le sérum, d'abord en lavements, puis en injections sous-cutanées, survinrent au moment où l'on terminait une injection, des troubles très inquiétants : lipothymie, avec alternatives de congestion extrême ou de pâleur de la face, tachycardie, pouls incomptable, oppression vive, troubles de la vue, sueurs profuses, sensation de compression thoracique et de mort imminente.

Chez un second malade recevant depuis assez longtemps des injections sous-cutanées de sérum, au décours d'une tuberculose caséifiante à évolution subaiguë, injections d'ailleurs médiocrement tolérées, une dernière piqûre produisit, avant même que l'injection fût entièrement finie : syncope, tachycardie, oppression, sueurs profuses et ascension brusque de la température vers 40 degrés. Pendant plusieurs heures, état grave avec obnubilation, troubles sensoriels et douleur aiguë dans le bas ventre. Ces accidents très dramatiques disparurent rapidement, car, le lendemain, tout rentrait dans l'ordre.

Le troisième cas se rapporte à un sujet sous le coup d'un épisode infectieux aigu, accompagné de phénomènes toxiques. On fit plusieurs injections rectales de sérum, de 5 centimètres cubes d'abord, puis de 3 centimètres cubes. Malgré la décroissance des doses, les injections produisaient une forte hyperthermie, accompagnée de céphalée violente, de vertiges et de sueurs profuses. On dut cesser le traitement.

Ces malades avaient été soumis à l'action de sérums différents. Nous nous sommes demandé quelle était la *cause de ces accidents aigus.*

Elle ne semble pas liée à l'usage de tel ou tel sérum, puisque les sérums qui ont causé ces accidents étaient d'une origine différente. Par contre, l'état des malades nous a paru devoir retenir l'attention, au moins comme facteur prédisposant, car les sujets qui ont eu les accidents les plus sérieux, les mieux caractérisés, étaient des tuberculeux porteurs de lésions profondes et étendues, dont l'état général laissait beaucoup à désirer. De plus, nous avons été frappé de voir ces accidents se manifester postérieurement aux premières injections; de sorte, qu'en éloignant plusieurs hypothèses qui ne résistent pas à l'examen (toxicité propre du sérum suivant son origine), les accidents sériques en question doivent être rattachés à l'anaphylaxie créée par les premières injections.

On a dit que les phénomènes graves d'anaphylaxie sérique seraient sûrement évités si le sérum était administré par la voie rectale, au lieu d'être injecté dans le tissu conjonctif sous-cutané. Notre observation III démontre que cette opinion est erronée, puisque le sérum, toujours donné en lavement, a déterminé néanmoins des symptômes dont la gravité augmentait avec le nombre des injections.

I. — Observations relatives à la formule sanguine neutrophile chez les tuberculeux. (En collaboration avec M. Brissaud.)

Congrès français de Médecine, 12ᵉ session, Lyon, octobre 1911.

II. — Interprétation clinique de la figure neutrophile sanguine d'Arneth dans la tuberculose pulmonaire. Sa signification pronostique. (En collaboration avec M. Brissaud.)

Société d'Etudes scientifiques sur la tuberculose, avril 1913.

Nos premiers travaux sur la figure neutrophile d'Arneth ont provoqué, en particulier en France, diverses publications parmi lesquelles nous citerons

celles de Sabrazès et Dupérié, Berthelon, Cathala et Guéniot, Chalier et Routaboul, Etienne, de Jong, etc.

Aussi, avons-nous continué nos observations dont l'ensemble est présenté dans la thèse de notre collaborateur, M. Brissaud ; nous en détacherons les points suivants :

Au point de vue de la technique et des renseignements fournis, nous donnons la préférence à la formule détaillée neutrophile d'Arneth sur le coefficient nucléaire du même auteur qui l'emporte lui-même de beaucoup comme intérêt et valeur sur la recherche du chiffre des noyaux par les procédés de Wolff et de A.-V. Bonsdorff.

En juxtaposant à l'hématologie de nombreuses observations cliniques, nous sommes arrivés à la conception que les modifications de la formule normale neutrophile sanguine avaient *plutôt une signification individuelle pronostique que véritablement diagnostique* du stade de la tuberculose. On peut, en effet, rencontrer des résultats analogues aux suivants :

Leucocytes neutrophiles	Nombre de noyaux I	II	III	IV	V
	p. 100	p. 100	p. 100	p. 100	p. 100
Figure normale	5	35	41	17	2
Tuberculeux du 1er stade	22	50	24	4	0
— du 2e stade	11	23	48	12	0
— du 3e stade	10	28	48	14	0

Pratiquée en série chez le même malade, la figure d'Arneth fournit donc au phtisiologue un nouvel élément pour apprécier l'évolution favorable ou défavorable d'un cas de tuberculose considéré. Elle a une *signification pronostique*.

D'après ces exemples, on voit que le déplacement très marqué vers la gauche de la figure d'Arneth chez les trois malades suivants a concordé avec une *aggravation* des symptômes pathologiques locaux et généraux.

Neutrophiles des groupes	I	II	III	IV	V
	p. 100	p. 100	p. 100	p. 100	p. 100
A. Malade au 1er stade	2	24	54	18	2
Six mois après	18	45	31	6	0
B. Malade au 2e stade	36	34	26	4	0
Trois mois après	50	44	6	0	0
C. Malade au 3e stade	26	52	20	2	0
Trois mois après	66	30	4	0	0

Le retour vers la normale marche de pair avec l'*évolution favorable* de la maladie.

Neutrophiles des groupes	I	II	III	IV	V
	p. 100	p. 100	p. 100	p. 100	p. 100
Malade au 1er stade	26	44	30	0	0
Quatre mois après	20	36	36	8	0
Malade au 2e stade	54	34	12	0	0
Quinze mois après	18	52	20	10	0
Malade au 3e stade	16	44	38	2	0
Cinq mois après	18	32	38	12	0

Rappelons que la même signification pronostique se révèle chez les malades soumis aux diverses médications spécifiques.

L'intradermo-réaction à la tuberculine, même accusée, ne modifie pas la formule d'Arneth.

Enfin, la *relation entre la formule neutrophile* et les réactions humorales, en particulier le *taux d'agglutination du sérum* vient encore à l'appui de l'interprétation pronostique que nous défendons.

Taux de la séro-agglutination	Neutrophiles des groupes I	II	III	IV	V
	p. 100	p. 100	p. 100	p. 100	p. 100
I + 5 — 10 — 15	20	47	26	6	1
II + 5 + 10 + 15 + 20 + 25	0	20	48	24	8
II + 5 + 10 + 15	18	30	42	10	0
III + 5 + 10 + 15	2	30	54	12	2
III + 5 + 10 + 15	36	34	26	4	0

Remarques sur les applications du pneumothorax artificiel au traitement de la tuberculose pulmonaire.

Société médico-chirurgicale militaire de la XIVe Région, 17 novembre 1917.

Une pratique de près de dix ans de la méthode de Forlanini dans le traitement de la tuberculose pulmonaire nous a convaincu qu'elle compte parmi les moyens thérapeutiques les plus remarquables de cette maladie.

Le pneumothorax artificiel doit être employé avec discernement dans les

cas de tuberculose pulmonaire fibro-caséeuse ou ulcéreuse, fébrile ou hémoptoïque, cliniquement unilatérale, évoluant malgré la cure hygiéno-diététique classique ou les traitements spécifiques.

Nous avons insisté dans ce travail sur les points particuliers résumés ci-dessous :

Les *accidents* immédiats du pneumothorax survenant lors des insufflations d'azote sont relativement rares, mais toujours graves ou tout ou moins dramatiques.

Sur plus de 500 insufflations d'entretien réparties entre 20 observations, je n'ai enregistré qu'un très petit nombre d'accidents : 3 cas d'emphysème sous-cutané de peu d'étendue n'ont été que des accidents légers et bien supportés.

De plus haute gravité étaient les symptômes suivants : chez un sujet présentant une zone épileptogène pleurale antérieure, du reste facilement évitable par l'aiguille, éclatèrent à plusieurs reprises des phénomènes convulsifs généralisés avec perte de connaissance passagère laissant subsister après elle, pendant vingt-quatre à quarante-huit heures, une hémiplégie ou parfois seulement une monoplégie brachiale homonyme de la plèvre insufflée.

Dans un cas récent survinrent au moment de l'insufflation d'un pneumothorax gauche total des phénomènes graves, réflexes pleuraux plutôt que pénétration gazeuse intravasculaire (tachycardie, toux quinteuse avec chatouillement laryngé, dyspnée, cyanose, état lipothymique, hypotension, parésie passagère avec paresthésie et acryocyanose du bras gauche) qui disparurent en trois ou quatre heures.

Les *adhérences pleurales* limitent les applications de la remarquable méthode de Forlanini, soit en interdisant en cas de symphyse tout collapsus pulmonaire, soit en rendant par des brides solides le poumon incomplètement irréductible *(pneumothorax partiel)*, soit en favorisant, si même elles n'en sont pas la cause essentielle, le développement des épanchements pleuraux au cours du traitement.

La *pleurésie* est, en effet, la complication la plus fréquente du pneumothorax thérapeutique et la plus digne de retenir l'attention du clinicien. L'épanchement est presque toujours de *nature tuberculeuse* de par la cytologie, la bactériologie, l'inoculation, l'agglutination, etc. Les pleurésies sep-

tiques pures constituent une exception. Le liquide est, suivant les cas, séro-fibrineux, jaune citrin, de teinte opalescente absinthe ou franchement purulent.

Sauf indications d'urgence (troubles mécaniques cardiaques ou respiratoires), il vaut mieux s'abstenir de toute ponction évacuatrice, réalisant ainsi au maximum à l'aide d'insufflations bien dosées la compression mixte hydrogazeuse du poumon.

Les épanchements pleuraux ne deviennent pas toujours un facteur important d'aggravation. Leur résorption spontanée s'observe assez fréquemment. Leur organisation aboutissant à la constitution d'une gangue fibreuse, maintenant la réduction du poumon, compte parmi les terminaisons heureuses autant qu'imprévues de la cure de Forlanini (3 cas sur 20 observations) et dispense le patient d'un traitement prolongé.

Me basant sur mes constatations, j'incline à penser que la déchirure des zones pulmonaires tuberculeuses superficielles par la trop forte traction des adhérences, due à l'hypertension azotée de la plèvre, amène l'inoculation de celle-ci et crée l'épanchement pleural.

En effet, dans le *pneumothorax total* artificiel, l'épanchement n'est survenu que dans 20 à 25 pour 100 des cas, alors que 90 pour 100 des *pneumothorax partiels* (par suite d'adhérences) se sont compliqués de pleurésie.

On comprendra l'indifférence, et parfois même l'action bienfaisante de ces épanchements pleuraux, vis-à-vis des résultats définitifs du traitement, si l'on admet comme vrai que le pneumothorax agit curativement sur les lésions pulmonaires, moins par le *mécanisme* de la seule immobilisation du parenchyme que par celui de son *ischémie* nutritive et fonctionnelle, qui joue dans le processus de guérison un rôle capital sur lequel nous avons insisté antérieurement, en l'appuyant sur des arguments expérimentaux.

Dans mes observations suivies pendant plusieurs années, au cours desquelles la compression pulmonaire a été maintenue un temps variable dans chaque cas, mais jamais inférieur à un an ou dix-huit mois, l'excellence des *résultats* du Forlanini a été amplement démontrée.

La plupart des sujets traités peuvent se livrer à des occupations suivies. Deux femmes ont pu mener à bien une grossesse et allaiter leur enfant sans altération de leur état général.

Sur 20 malades, tous très gravement atteints au moment du début du traitement, 4 seulement chez qui on n'avait pu établir qu'un pneumothorax partiel ont succombé à l'évolution du processus bacillaire.

Tuberculose pulmonaire traumatique.

Société médicale des Hôpitaux de Lyon, 25 mars 1919.

A propos d'une communication de M. V. Cordier, nous avons présenté quelques brèves remarques, que nous développerons dans un travail ultérieur, relatives à la difficulté d'établir avec certitude l'étiologie traumatique d'une tuberculose pulmonaire.

Sur les nombreux militaires réformés pour tuberculose que nous avons eu l'occasion d'examiner au dispensaire (plus de 800), nous n'avons trouvé que 13 cas où l'on ait pu invoquer un traumatisme causal.

Les blessures du poumon par projectiles (sétons par balles ou éclats d'obus intrapulmonaires), ainsi que les fractures des éléments osseux de la cage thoracique, ne jouent pas un rôle important dans la genèse des localisations tuberculeuses. Les contusions larges de la paroi, et surtout les inhalations de gaz asphyxiants et irritants, ont une action phtisiogène plus marquée.

Sur la cytologie des épanchements pleuraux. (En collaboration avec M. le professeur J. Courmont.)

Société médicale des Hôpitaux de Lyon, mars 1902.

Ces recherches, tombées pour ainsi dire aujourd'hui dans la banalité de la pratique courante, ont été faites au moment où les travaux de MM. Widal et Ravaut sollicitaient l'attention et où MM. Barjon et Cade publiaient leurs observations cytologiques.

Nous avons étudié, au point de vue clinique, plusieurs cas où il existait du liquide dans la plèvre. Pour chaque malade, on a employé les nouvelles méthodes d'investigation clinique (cytologie, ensemencement du liquide pleural, laquage du sang, séro-agglutination, perméabilité pleurale, cryoscopie, etc., etc.).

Dans de brèves conclusions générales, basées sur 10 observations, nous avons confirmé les résultats de MM. Widal et Ravaut, en ce qui concerne l'importance diagnostique de la présence des placards endothéliaux dans les hydrothorax et de celle de la lymphocytose dans les pleurésies tuberculeuses (pleuro-tuberculose primitive de Landouzy).

Parmi nos observations, citons un brightique présentant avec de l'anasarque un épanchement pleural gauche dans lequel on devait s'attendre à trouver la formule endothéliale classique.

La cytologie, en montrant une lymphocytose typique, paraissait être en contradiction avec la clinique. L'autopsie et l'examen anatomo-pathologique révélèrent la présence de très petits nodules tuberculeux de la plèvre gauche.

Etude des propriétés humorales dans un cas de pleurésie tuberculeuse mortelle : polynucléose anormale ; séro-pronostic défavorable. (En collaboration avec MM. P. Courmont et Cade.)

Société médicale des Hôpitaux de Lyon, 9 juin 1909.

Le pronostic des épanchements tuberculeux est le plus souvent très obscur. Pour l'éclairer, la clinique est entrée dans les voies nouvelles consistant à étudier les propriétés toxiques, agglutinantes, anaphylactiques et bactériologiques des liquides pleuraux. L'examen approfondi d'un cas de polysérosite tuberculeuse (pleurésie double, ascite, synovite digitale en l'absence de lésions tuberculeuses parenchymateuses manifestes), longuement observé à la Clinique médicale de M. le professeur J. Teissier, nous a permis de formuler un certain nombre de conclusions relatives à la solution de ce problème difficile :

1° La polynucléose, l'hypofibrinose et la disparition du pouvoir agglutinant d'un épanchement pleural semblent d'un mauvais pronostic ;

2° La polynucléose prédominante, ou même presque exclusive et constante dans un épanchement pleural, est une rareté, mais elle se rencontre dans certaines formes graves avec généralisation et évolution fatale de la tuberculose ;

3° L'hypofibrinose du liquide pleural se rencontre dans les cas graves ; l'absence de coagulation constatée à l'œil nu est un signe facile à observer et d'un mauvais pronostic ;

4° Le pouvoir agglutinant du liquide pleural a disparu lorsque l'aggravation s'est produite ; cette disparition du pouvoir agglutinant, coïncidant d'ailleurs avec un abaissement, puis une disparition de la fibrine, s'est montrée une fois de plus comme un signe de très mauvais pronostic ;

5° L'indépendance et même l'alternance du pouvoir agglutinant du sang et du liquide pleural vient appuyer la théorie de la formation des agglutinines *in loco* dans les séreuses, et, par conséquent, la notion du séro-diagnostic et du séro-pronostic local.

Le Dispensaire antituberculeux de Lyon. (En collaboration avec MM. Lesieur, André et L. Thévenot.)

Congrès de l'Alliance d'Hygiène sociale, Lyon, mai 1907.
Congrès de l'Alliance d'Hygiène sociale, Lyon, juin 1914.

Ces deux rapports exposent le fonctionnement du Dispensaire antituberculeux fondé à l'Institut bactériologique en 1905 par S. Arloing et J. Courmont, et dirigé actuellement par M. P. Courmont.

Cet établissement, organisé en partie d'après le type Calmette, joue un rôle important dans la lutte antituberculeuse à Lyon. Il s'occupe des tuberculeux indigents de la ville, leur donne des soins médicaux, des aliments, les fait visiter par des enquêteurs ouvriers, assure la désinfection du linge des malades bacillaires auxquels sont distribués des crachoirs hygiéniques et prodigués des conseils prophylactiques. La désinfection du logement est souvent pratiquée en cours de maladie et régulièrement en cas de décès. Par l'intermédiaire du Dispensaire sont faites au Bureau d'hygiène les déclarations de logements ou d'ateliers insalubres. Médecin depuis sa création, qui date de plus de douze ans, d'une des consultations du Dispensaire (il en compte actuellement trois et en aura bientôt six), nous pouvons donner une idée de l'importance de son activité.

De 1905 à 1913, limites de la présente statistique, le Dispensaire a reçu 3.912 malades, dont 2.015 contagieux ; donné dans 61.199 consultations médicales, 97.875 livres de viande, 6.579 douzaines d'œufs, 11.831 bains-douches, 963 consultations de nourrissons. 255 enfants ont été confiés à l'œuvre Grancher. Les enquêteurs ont fait 29.524 visites à domicile ; 7.951 logements ont été désinfectés pendant la vie des malades et 1.220 après décès ; 148.897 kilogrammes de linge contagieux ont été lessivés.

A la suite de son fonctionnement, la moyenne de la mortalité tuberculeuse s'est abaissée de 492 unités, soit d'un quart environ pour la population de la ville.

La guerre a élargi le champ hygiénique du Dispensaire en lui confiant plus de 800 militaires réformé pour tuberculose dont s'occupe un Comité départemental dirigé par M. le Dr Mouisset.

Sur la déclaration obligatoire de la tuberculose.

Société médicale des Hôpitaux de Lyon, 1er avril 1919.

Dans la discussion à laquelle a donné lieu le projet de loi sur la déclaration obligatoire de la tuberculose, nous nous sommes déclaré partisan de l'adoption de cette mesure, estimant que malgré l'organisation administrative encore très imparfaite de la lutte contre la tuberculose, maladie sociale, la déclaration obligatoire du cas contagieux ne saurait qu'être bienfaisante et utile pour les milieux peu fortunés ou indigents si durement éprouvés par le fléau. La déclaration, peut-être actuellement inopérante, ne pourrait que hâter la création systématique par les pouvoirs publics de l'armement antituberculeux. Déjà largement réalisée par nous dans notre pratique, la déclaration ne nous a pas paru soulever d'opposition de la part des malades ou de leur famille qui bénéficient, au contraire, d'une série de mesures de prophylaxie ou d'assistance qui en sont le corollaire et sollicitent souvent du médecin des certificats détaillés afin de pouvoir obtenir des allocations administratives.

III. — SYSTÈME NERVEUX

Traumatisme de l'orbite gauche par un coup de fourche. — Méningite à droite.

Bulletin de la Société de Chirurgie de Lyon, 1900.

Un cultivateur reçoit un coup d'une fourche très acérée dans la région orbitaire externe *gauche*, où l'instrument pénètre à une certaine profondeur. Il en résulte une hémorragie immédiate du côté de l'orbite et de la cavité nasale. Deux heures après l'accident, le malade perd subitement la vision de

l'œil gauche. Après cinq jours de calme relatif, apparaissent brusquement des symptômes de méningite très nets : céphalalgie intense, délire, vomissements, raideur de la nuque, contracture. Deux jours plus tard, la mort survient au milieu d'accidents paralytiques généralisés.

L'autopsie permet de constater l'existeuce d'une *méningite* purulente étendue; mais, fait intéressant, elle est surtout développée autour de l'hémisphère du *côté droit*, c'est-à-dire du côté opposé au traumatisme. Cette localisation résulte du trajet suivi par la pointe de la fourche qui, ayant pénétré par l'orbite gauche, traversa l'ethmoïde et atteignit la partie antérieure droite de la cavité cranienne sous l'extrémité antérieure du lobe frontal. Ce trajet oblique ne pouvait être soupçonné par l'examen de la plaie.

Hémiplégie gauche complète. — Contractures des membres eupérieur et inférieur. — Trépidation épileptoïde du membre supérieur.

Société des Sciences médicales de Lyon, novembre 1901.

Ce cas d'hémiplégie gauche, complète aux membres, moins accusée à la face où l'on notait seulement un peu de parésie, était dû probablement à une artérite syphilitique ayant amené une lésion corticale au niveau de la zone rolandique.

Le membre inférieur gauche était contracturé et avait ses réflexes tendineux très fortement exagérés. Tandis qu'on notait la même contracture et une semblable exagération de la réflectivité tendineuse du membre supérieur gauche, il était possible de provoquer, au moindre attouchement brusque de ce membre, une violente trépidation épileptoïde dont l'intensité extrême et la durée insolite sortaient du cadre des manifestations analogues assez ordinairement constatables.

Deux cas de paralysie de la langue par blessuree de guerre. (En collaboration avec M. Mouisset.)

Société médico-chirurgicale militaire de la XIVe Région, 1915.

Ces deux observations opposent l'un à l'autre deux types de paralysie linguale. Dans l'une, l'éclat d'obus ayant traversé la région sus-hyoïdienne droite a blessé les nerfs de la région, en particulier l'hypoglosse, probable-

ment aussi le lingual vers son anastomose avec la XIIe paire pour atteindre enfin plus profondément le glosso-pharyngien.

Ces lésions se sont accompagnées de paralysie droite motrice et sensitive immédiate de la langue avec atrophie considérable extrêmement précoce.

Dans l'autre observation, le projectile a traversé la langue de la pointe à la base, et atteint les fibres musculaires et les filets terminaux des trois nerfs sensitifs et moteurs linguaux, produisant une hémiparalysie de la langue sensitivo-motrice avec hypotonie, mais sans atrophie.

Névralgie faciale double d'origine syphilitique. — Guérison rapide par le traitement mercuriel.

Société médicale des Hôpitaux de Lyon, mai 1902.

Des faits nombreux de névralgies syphilitiques ont été rapportés, entre autres par Gros, Lancereaux, Diday, Ricord, Vanlair, Obolenski, Fournier et Dieulafoy.

Chez une jeune femme pour laquelle l'infection spécifique était demeurée insoupçonnée, nous avons vu se produire une névralgie faciale gauche d'une violence extrême, étendue aux trois branches du trijumeau, s'accompagnant des phénomènes classiques et ayant résisté à toutes les médications analgésiques et à l'électrisation. Une température subfébrile a persisté pendant plus de trois semaines. Enfin, apparurent d'abord une roséole typique, puis une angine spécifique. Ces symptômes conduisirent à l'emploi des pilules de Dupuytren qui, en quelques jours, firent complètement disparaître la névralgie faciale.

Cette forme de névralgie faciale syphilitique étendue aux trois branches du trijumeau est rare, surtout quand à la douleur se joignent, comme dans notre cas, des troubles vaso-moteurs (œdème fronto-palpébral nasal), des troubles sécrétoires (larmoiement, salivation abondante) traduisant une participation directe du nerf lacrymal et réflexe de la corde du tympan au processus pathologique.

D'ordinaire, la névralgie sus-orbitaire et non la névralgie trifaciale est seule observée dans la période secondaire.

En somme, ce cas montre qu'on doit toujours songer à la possibilité de l'origine syphilitique de certaines névralgies faciales, et que le traitement mercuriel témoigne alors d'une action héroïque et immédiate.

Méningite tuberculeuse et granulie au cours d'une broncho-pneumonie aiguë (cytologie, cryoscopie, séro-agglutination, présence du bacille de Koch). (En collaboration avec M. J. Nicolas.)

Société médicale des Hôpitaux de Lyon, avril 1902.

L'apparition d'une méningite aiguë cérébro-spinale sur un sujet chez qui évolue parallèlement une broncho-pneumonie d'allure aiguë devait faire penser à une infection méningée relevant probablement du même agent microbien (pneumocoque), cause des manifestations pulmonaires. Grâce à l'emploi combiné des diverses méthodes alors nouvelles d'exploration clinique, dont nous nous efforcions de réaliser l'exécution d'ensemble, il a été possible d'affirmer, durant la vie, la nature tuberculeuse du processus méningé, ce qui fut confirmé par l'autopsie et l'examen histologique.

Par la ponction lombaire deux fois répétée, on obtint un liquide céphalo-rachidien légèrement trouble dont la formule *cytologique* montra une très forte mononucléose (mononucléaires : 67 ; polynucléaires : 31 pour 100) constituée à parties égales par les lymphocytes (34) et les mononucléaires (33). Une troisième ponction, pratiquée sur le cadavre, montra les chiffres suivants (lympho : 62, mono : 35 = 97 pour 100 ; poly : 3 pour 100). Ces formules impliquaient donc la nature tuberculeuse de la méningite.

La *cryoscopie* a confirmé cette notion, puisque MM. Widal et Ravaut ont montré que dans les méningites tuberculeuses le liquide céphalo-rachidien est hypotonique ; or, dans notre cas, $\Delta = -0°,51$.

Le *séro-diagnostic* d'Arloing et P. Courmont a fourni une agglutination très positive à 1/5, vis-à-vis du bacille tuberculeux, avec le sérum sanguin, alors que le liquide rachidien n'agglutinait pas, ce que par la suite nous avons reconnu être la règle.

Le *bacille de Koch* a enfin été recherché directement dans ce liquide. L'ensemencement sur sang gélosé n'a donné aucun résultat, tandis que l'inoculation de ce même liquide au cobaye a produit en quarante-sept jours une tuberculisation généralisée de l'animal. Enfin, dans le liquide céphalo-rachidien retiré après la mort du malade, on a pu colorer des bacilles de Koch en quantité vraiment extraordinaire, 25 à 40 bacilles par champ microscopique.

La concordance de la cytologie, de la cryoscopie et du séro-diagnostic

a permis ainsi d'établir la nature tuberculeuse d'une méningite qu'on pouvait cliniquement supposer d'une autre essence.

Fracture de l'atlas avec syndrome de Brown-Séquard. (En collaboration avec M. Mouisset.)

Société médico-chirurgicale militaire de la XIVe Région, 23 février 1918.

Un soldat est blessé accidentellement par une balle de revolver qui, ayant pénétré au-dessus de l'apophyse mastoïde gauche, est extraite vers l'angle droit du maxillaire inférieur. La blessure provoque une hémiplégie gauche complète pour le bras et incomplète au début pour le membre inférieur. Des troubles sensitifs du côté droit donnent le tableau caractéristique du syndrome de Brown-Séquard (hémiplégie spinale avec hémianesthésie croisée). La radiographie prouve qu'il y a eu fracture de l'atlas, suivie d'une synostose de l'atlas et de l'axis et peut-être de l'atlas et de l'occipital.

Cette blessure, dont la guérison a été obtenue par l'immobilisation absolue immédiate, témoigne des progrès réalisés dans le traitement des lésions du rachis cervical, si bien étudiées par MM. Jules et André Bœckel.

Dans notre observation, la double lésion osseuse et médullaire a donné lieu à une forme clinique spéciale ; il n'y a pas en effet de zone d'anesthésie du côté paralysé, parce que la lésion de la moelle produite par le simple passage de la balle n'est sans doute que légère et qu'il n'y a pas hémisection complète.

Fracture de l'humérus par balle ayant occasionné des paralysies musculaires par lésions nerveuses dans le membre correspondant avec paralysie du plexus brachial du côté opposé. Persistance d'une paralysie radiale des deux avant-bras. (En collaboration avec M. Mouisset.)

Société médico-chirurgicale militaire de la XIVe Région, 1915.

Cette observation donne lieu à une discussion pathogénique sur les causes et le mécanisme de la paralysie brachiale du côté opposé à la blessure.

En l'absence des conditions étiologiques mécaniques, l'évolution permet d'éliminer l'origine psychique ainsi que les névrites ascendantes.

Il parait vraisemblable que la paralysie du membre supérieur gauche qui avait débuté avant le fracas du bras droit avec les signes d'une lésion périphérique survenant sous l'influence du froid humide chez un alcoolique, a

été complétée par le traumatisme du bras droit qui a produit une véritable élongation des racines et peut-être de petites lésions médullaires.

On peut discuter aussi au sujet de ce cas la possibilité d'une polyomyélite des cornes antérieures.

IV. — CŒUR ET VAISSEAUX

Endopéricardite infectieuse traitée par le collargol. Guérison. (En collaboration avec M. Stéphane Bonnamour.)

Société des Sciences médicales des Hôpitaux de Lyon, octobre 1903.

Nous avons observé chez une femme, enceinte de sept mois, des phénomènes endopéricardiques très accusés au cours d'un état général infectieux de la plus haute gravité. Il existait un souffle systolique piaulant de l'orifice aortique et des frottements péricardiques de la base et de la région mésocardiaque. Après quelques jours durant lesquels l'état semblait désespéré, on pratiqua des frictions avec une pommade au collargol à 25 pour 100. Coïncidence ou effet, bientôt la température, d'abord très élevée (40°5), se mit à baisser en lysis, et la guérison, avec modification favorable des signes stéthoscopiques cardiaques, s'établit peu à peu.

Lors d'un accouchement à terme d'un enfant vivant, la malade présenta brusquement des phénomènes infectieux puerpéraux, peut-être favorisés dans leur éclosion par l'infection antérieure si grave. Cette infection nouvelle fit réapparaître les phénomènes stéthoscopiques aortiques et péricardiques dont l'atténuation progressive suivit parallèlement le décours de l'infection *post partum*, témoignant ainsi de la possibilité pour les lésions inflammatoires cardiaques de se réveiller sous l'influence d'une nouvelle infection fébrile. Le collargol semble avoir eu dans ce cas une action favorable sur la marche de l'infection. MM. Netter et Le Gendre ont rapporté des exemples analogues à l'époque où nous avons nous-mêmes constaté ces faits.

Rhumatieme polyarticulaire subaigu. — Mort avec complications pleuropulmonaires et péricardite généralieée non soupçonnée.

Société des Sciences médicales de Lyon, novembre 1900.

Chez une jeune malade atteinte pour la quatrième fois de manifestations

rhumatismales polyarticulaires subaiguës, on ne put diagnostiquer pendant la vie les altérations du péricarde qui furent rencontrées à l'autopsie. Quelques heures seulement avant la mort, survenue dans le collapsus cardiaque, il fut possible d'entendre à la base du cœur un double frottement peu accusé. Il existait d'ailleurs des lésions de péricardite déjà anciennes et généralisées ayant amené une symphyse péricardique très étendue. Cette symphyse n'avait pu être soupçonnée cliniquement et même, en raison de la faible importance du frottement péricardique perçu à la base, on s'attendait à ne trouver qu'une plaque très minime de péricardite.

Enfin, sur la face postérieure du cœur, les adhérences péricardiques circonscrivaient une cavité assez large contenant un léger épanchement séreux, montrant ainsi la possibilité de rencontrer des *péricardites à épanchement exclusivement postérieur*, que la paracentèse du péricarde au lieu d'élection laisserait insoupçonnées.

Un cas probable de rétrécissement congénital de l'aorte descendante (avec radiographies et tracés).

Société médicale des Hôpitaux de Lyon, mai 1902.

Le rétrécissement congénital de l'isthme de l'aorte, dont M. Barié a fait une si remarquable étude en 1886, est une malformation assez rare pour que l'observation à laquelle nous avons collaboré avec MM. les professeurs Teissier et Roque ait un réel intérêt.

Il s'agissait d'un jeune garçon de treize ans qui, tout à coup, à la suite de jeux un peu violents, fut pris de douleurs dans la région laryngée et de battements de cœur. On diagnostiqua une dilatation de l'aorte et l'enfant fut mis au repos. Néanmoins, des troubles sérieux persistèrent. Ces troubles étaient constitués par de violents battements et une hypertrophie cardiaques, une tuméfaction pulsatile vers la fourchette sternale, un double souffle très net, fort et râpeux pendant la systole, doux et aspiratif pendant la diastole. Au niveau de la crosse aortique, le double souffle diffère, comme timbre et tonalité, de celui qui est perçu vers l'appendice xyphoïde. A la partie postérieure du thorax, dans la région scapulaire, on remarque des masses moniliformes irrégulières, pulsatiles surtout à gauche, communiquant à la peau une teinte légèrement bleuâtre et laissant entendre un souffle systolique net

suivi d'un souffle diastolique faible. Absence de pouls veineux jugulaire. Pouls radial semblable des deux côtés, un peu bondissant; pouls fémoral presque imperceptible; pas de souffle de Durosiez. En somme, absence complète de

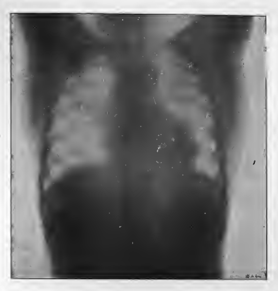


Fig. 17. — Radiographie de la face antérieure du thorax d'un jeune garçon atteint de rétrécissement congénital de l'isthme de l'aorte.

On voit l'augmentation de volume du cœur, le sillon auriculo-ventriculaire gauche plus accusé qu'à l'état normal, et l'énorme pédicule vasculaire surmontant la base du cœur constitué par la portion initiale dilatée de l'aorte.

signes périphériques d'insuffisance aortique et de signes de compression des nerfs à l'entrée de la poitrine. Sauf un essoufflement léger pendant l'exercice, ce jeune homme présente peu de troubles fonctionnels appréciables.

En présence de ces symptômes, on avait songé à une ectasie de l'aorte,

du tronc brachio-céphalique et de la scapulaire postérieure ; puis, en raison de la discordance des phénomènes circulatoires aux membres inférieurs et supérieurs, de l'absence de pulsations fémorales contrastant avec l'amplitude du pouls radial, on fut conduit à porter, avec MM. J. Teissier et Roque, le diagnostic de *rétrécissement congénital de l'aorte descendante au niveau de l'isthme*.

Ce diagnostic a été corroboré par l'aspect des radiographies de la face

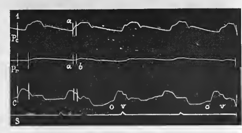


Fig. 18. — Tracés montrant les caractères et les rapports simultanés du choc de la pointe du cœur, du pouls radial et du pouls carotidien.

S, Ligne d'abscisse et secondes ; C, Tracé du choc de la pointe; Pr, pulsations de l'artère radiale ; Pc, pulsations de l'artère carotide; O, pulsations précordiales de l'oreillette; V, pulsations précordiales du ventricule; *1*, repère passant par le début de la systole ventriculaire ; *a*, repère passant par le début de la pulsation carotidienne ; *b*, repère passant par le début de la pulsation radiale.

antérieure et de la face postérieure de la poitrine, montrant un cœur hypertrophié, une aorte dilatée concentriquement, avec sa crosse remontée vers la base du cou, et aussi une dilatation du tronc brachio-céphalique et de la sous-clavière (voir fig. 17).

Il a été confirmé aussi par des tracés du choc précordial, de la pulsation radiale, de la pulsation de l'aorte à la base du cou, et des masses situées dans les régions scapulaires. Les tracés des pulsations artérielles n'ont pas les caractères qu'ils revêtent dans l'insuffisance aortique. Les tracés du choc précordial sont normaux ; on n'aperçoit qu'un léger allongement du retard des pulsations artérielles qui se rattache à l'ectasie générale du tronc aortique (voir fig. 18).

Puisque les tracés n'accusent pas de lésions matérielles des orifices du cœur capables de produire les souffles signalés plus haut, il faut donc placer la cause de ces souffles en dehors du cœur. De là, l'idée d'un rétrécissement de l'aorte descendante au niveau de l'isthme, qui se trouve justifiée par la diminution de la circulation artérielle dans les fémorales et par la dilatation des artères superficielles (artère scapulaire postérieure entre autres), dans un but de suppléance circulatoire.

Nous rappellerons, en terminant, que le rétrécissement de l'aorte dans la zone indiquée est dû probablement, par suite d'un arrêt de développement, à l'oblitération prématurée du canal artériel, dont le retrait consécutif exerce une traction sur l'isthme de l'aorte, auquel il s'insère, et en empêche l'évolution physiologique.

Notre observation porte à soixante-dix-neuf le nombre des cas observés chez l'homme, contre dix-neuf chez la femme. Dix fois, le rétrécissement de l'isthme de l'aorte a été constaté chez les enfants âgés de quinze jours à treize ans, et soixante-dix-huit fois chez l'adulte.

Ectasie de la crosse aortique. — Compression du récurrent et de la bronche gauches. — Mort subite par rupture dans le péricarde.

Société des Sciences médicales de Lyon, décembre 1900.

La présentation de cette observation a été motivée par la rupture intrapéricardique d'un anévrisme de l'aorte, terminaison relativement rare, puisque, dans leur article du *Dictionnaire des Sciences médicales*, Ball et Charcot signalent seulement huit cas de mort par rupture dans le péricarde, sur cent cinquante-quatre décès causés par la rupture d'un anévrisme de l'aorte. En effet, au point de vue clinique, elle n'a offert aucune particularité intéressante. L'affection avait été très bien diagnostiquée pendant la vie du malade, et elle était accompagnée des signes locaux et périphériques classiques.

La déchirure de la poche anévrismale, sacciforme, volumineuse, développée à l'initium aortique, s'est faite au niveau de l'angle de réflexion du sac fibreux du péricarde sur l'aorte. Un processus très étendu et très important de guérison n'a pu enrayer l'extension de l'ectasie et la rupture, malgré un repos à l'hôpital remontant à un an et demi et un traitement approprié.

V. — SANG ET RATE

Blessure du flanc gauche par éclat de grenade avec lésion du poumon. Pyopneumothorax. Déchirure de la rate. Splénectomie. (En collaboration avec M. Mouisset.)

Société médico-chirurgicale militaire de la XIVe Région, février 1918.

C'est là une contribution à l'étude des *effets immédiats ou éloignés de la splénectomie* qui, au bout de cinq mois, n'avait pas influencé d'une façon sensible l'état général et la résistance organique du blessé. Seul, le sang a présenté certaines modifications que nous résumons dans une autre publication.

La littérature médico-chirurgicale du temps de paix avait fourni des données favorables sur les suites opératoires immédiates ou à court terme de la splénectomie.

Les blessures par projectiles de l'hypocondre gauche ont confirmé dans les cas de splénectomie la bénignité immédiate de l'intervention.

Le pronostic éloigné de l'intervention, l'avenir du splénectomisé vis-à-vis des infections et des intoxications demeurent toujours pleins d'inconnues au moins théoriques.

Modifications hématologiques après la splénectomie chez l'homme.

Société de Biologie, 9 mars 1918.

Chez un soldat splénectomisé pour une déchirure de la rate par éclat de grenade, nous avons pratiqué en série, depuis trente-trois jours après la blessure et l'intervention, des examens de sang pendant une période de trois mois.

D'une façon générale, la splénectomie ne paraît pas avoir influencé sensiblement la globulie sanguine normale, sauf en ce qui concerne la leucocytose.

Si le nombre des *globules rouges* est diminué, l'anémie semble consécutive à l'hémorragie traumatique et chirurgicale plutôt qu'à la perte du viscère. Cette anémie a provoqué une crise réparatrice sanguine intense et rapide (hématies nucléées, nombreux hématoblastes) caractérisant un syndrome sanguin banal post-hémorragique.

A. Numération des globules rouges : 1° Etat anémique léger (3.658.000 hématies) avec amélioration progressive et retour presque complet à la normale (4.650.000 globules rouges) ; 2° conservation de la valeur globulaire (94-98 Sahli) ; 3° anisocytose avec micro- et poïkilocytose, suivies d'une restauration progressive de la forme normale des hématies ; 4° réaction normoblastique assez intense pendant les deux premiers mois de nos observations ; 5° réaction hématoblastique moyenne pendant la phase de reconstitution sanguine ; 6° pas de modification de la coagulabilité.

Nos résultats concordent avec la plupart de ceux publiés antérieurement, parmi lesquels ceux récents de R. Horand et Ferry de la Bellone, de Lefèvre, de Briau, de Rémilly, etc. Ils prouvent le peu d'effet de la splénectomie sur la teneur du sang en hématies, confirmant le fait que la rate, chez l'adulte, a une action surtout érythrolytique, l'organe ne remplissant une fonction hématopoïétique qu'à la période embryonnaire et prémédullaire de la vie fœtale.

L'étude des *globules blancs* est plus intéressante, car elle semble permettre de conclure que la splénectomie a provoqué la mise en tension des organes lymphoïdes et myéloïdes aboutissant à une mononucléose notable avec hypopolynucléose, myélocytose et éosinophilie. Cette leucocytose qualitative anormale est susceptible d'interprétations diverses. L'infection traumatique ou post-opératoire peut en être rendue responsable. On constate un mois après la blessure une hyperleucocytose, mais surtout mononucléaire, ce qui permet de douter de son origine exclusivement infectieuse.

Kurloff a vu également, après la splénectomie expérimentale, de la leucocytose immédiate, surtout lymphocytaire suivie d'éosinophilie.

B. Numération des globules blancs : 1° Hyperleucocytose légère (15.800 leucocytes) au début, avec lente reprise de l'équilibre leucocytaire (7.470-8.715 globules blancs) ; 2° tendance à l'hypermononucléose persistante (36 à 47 pour 100), hypopolynucléose (50 pour 100) avec éosinophilie (7-8 pour 100) ; 3° myélocytose légère (6-10 pour 100) ; 4° nombreuses formes leucocytaires de transition (5-11 pour 100).

L'hypermononucléose, avec myélocytose et éosinophilie persistantes, paraît bien être une modification importante due à la suppression de la rate chez notre blessé.

Les conclusions à tirer de ces constatations ne doivent être énoncées

qu'avec une certaine réserve, car l'étude de la figure sanguine neutrophile d'Arneth montre que l'organisme du malade subit encore de profondes perturbations humorales et cytologiques dues aux toxines de la suppuration, bien que les signes infectieux habituels locaux ou généraux aient depuis longtemps disparu.

C. Figure sanguine neutrophile d'Arneth : 1° Formule d'abord fortement déviée vers les groupes de neutrophiles à 1 et 2 noyaux (27 pour 100, 23 pour 100, 33 pour 100, 17 pour 100, 0 pour 100) ; 2° amélioration lente de la formule et évolution compensatrice vers les groupes multinucléés (9 pour 100, 23 pour 100, 44 pour 100, 19 pour 100, 5 pour 100), mais avec absence de fixité de la formule.

Donc, au point de vue hématologique, la *splénectomie* n'appauvrit pas le sang en hématies dont la valeur globulaire est conservée. Par contre, elle paraît provoquer une *mononucléose avec myélocytose et éosinophilie sans hyperleucocytose véritable.*

Des variations dans la rapidité de la coagulation du sang.

Société de Biologie, juin 1901.

On avait signalé, depuis longtemps, que le sang, au sortir des vaisseaux, se coagule d'autant plus vite qu'il est recueilli plus loin du début de l'hémorragie. Dernièrement, M. Milian avait observé la coagulation sur du sang qui s'était écoulé à travers une plaie cutanée, et avait admis dans ce phénomène l'intervention d'une substance coagulante fournie par les cellules de la peau.

Ayant fréquemment l'occasion d'observer le sang, dans les *saignées* pratiquées sur des chevaux producteurs de sérum antidiphtérique, nous avons constaté une fois de plus, avec les physiologistes, que la coagulation était plus lente dans les masses sanguines du début de la saignée, plus prompte dans celles recueillies vers la fin de l'opération.

Nous avons remarqué, en outre, que la *rétraction du caillot* était toujours plus prompte et plus complète pour le sang dont la coagulation s'était effectuée le plus lentement. Nous ne saurions partager entièrement les idées de M. Milian en ce qui concerne l'intervention d'une substance sécrétée par les cellules cutanées comme facteur de la rapidité de la coagulation.

Dans nos observations, en effet, le sang coulait de l'intérieur d'une

énorme veine (veine jugulaire du cheval) dans de grands récipients atérilisés, en passant à travers un trocart métallique dont l'extrémité n'avait jamais été en rapport direct avec les éléments de la peau, attendu qu'il était plongé dans le vaisseau à la faveur d'une large incision faite préalablement dans le tégument; et cependant les phénomènes se sont passés de la même manière que dans les observations de M. Milian. Au surplus, nos conclusiona ont été corroborées ultérieurement par M. Arthus.

Effets expérimentaux de l'extrait de safran sur l'organisme animal. (En collaboration avec M. Maignon.)

Société médicale des Hôpitaux de Lyon, 6 mai 1919.
Société de Biologie, 24 mai 1919.

Les propriétés pharmaco-dynamiques attribuées au safran se manifestent sur divers systèmes ou appareils de l'économie (pouvoir emménagogue, nervin, hypnagogue, antispasmodique, sédatif léger).

Nous avons examiné l'influence exercée par un extrait aqueux de safran chez le chien et chez le porc. L'extrait, préparé de telle sorte que 12 centimètres cubes représentaient les matières extractives de 1 gramme de styles de fleur de safran, a été administré par la *voie digestive à fortes doses* pendant quelques jours ou à *faibles doses* longtemps prolongées. Il ne s'est produit aucun phénomène d'intoxication aiguë, même avec une dose de 432 centimètres cubes d'extrait, représentant 36 grammes de safran, ingérée en dix-huit jours par fraction de 20 centimètres cubes.

Une dose quotidienne de 6 centimètres cubea d'extrait donnée pendant trois mois (au total 540 centimètres cubes d'extrait correspondant à 45 grammes de safran) ne provoque chez le chien aucune intoxication chronique. Le porc peut ingérer chaque jour, pendant trois mois, sans aucun inconvénient, 12 centimètres cubes d'extrait.

L'*injection intraveineuse* d'extrait de safran ne donne chez le chien que des troubles cardiovasculaires insignifiants (abaissement léger et transitoire de la pression avec tachycardie sans troubles respiratoires), ainsi que le montrent lea graphiques recueillis par nous, bien que certains des animaux aient reçu dans les veines 200 centimètres cubes de dilution à 12 pour 100 d'extrait dans de l'eau salée physiologique.

L'imprégnation de l'organisme était suffisante pour qu'à l'autopsie les viscères aient une teinte brune safranée qui se constate aussi avec l'urine.

Il résulte de nos recherches que l'*extrait de safran* administré par la *voie digestive* ou la *voie intraveineuse* se montre *dépourvu de toxicité notable*.

VI. — REINS ET VOIES URINAIRES

I. — **Contribution expérimentale à la pathogénie de l'albuminurie prétuberculeuse.** (En collaboration avec M. le professeur J. Teissier.)

Congrès de l'Association Française pour l'Avancement des Sciences, Clermont-Ferrand, août 1908.

II. — **Sur le mécanisme de l'action des poisons tuberculeux dans la production des néphrites d'origine tuberculeuse. Etude expérimentale, urologique et anatomique.** (En collaboration avec M. le professeur J. Teissier.)

Rapport à la Caisse des Recherches scientifiques, 1911 et 1913.

Dans les travaux ci-dessous résumés, nous avons examiné successivement l'action sur le rein des cultures complètes du bacille de la tuberculose, du poison total (tuberculine brute) et des diverses toxines que l'on peut isoler des cultures bacillaires, et enfin les lésions histo-pathologiques que créent dans le rein ces procédés de tuberculisation de l'organisme.

Ces recherches ont été entreprises sous la direction de M. le professeur Teissier en vue d'étudier la pathogénie des néphrites et des albuminuries d'origine tuberculeuse.

A. — Le professeur J. Teissier a décrit, en 1894, une nouvelle entité morbide, l'albuminurie prétuberculeuse. Cette albuminurie se présente à côté de l'albuminurie intermittente, dans des conditions un peu différentes, et évolue, non plus vers la goutte, mais vers la tuberculose. Elle est intermittente, avec cycle irrégulier ; alterne avec des poussées de bronchite catarrhale ou des phénomènes congestifs divers ; enfin, point capital, disparaît au moment où s'établit une localisation pulmonaire.

Il s'agissait expérimentalement, non de produire de l'albuminurie tuber-

culeuse obtenue par beaucoup d'auteurs, mais de reproduire une albuminurie qui précéderait véritablement le développement des lésions bacillaires.

Nous avons donc injecté à des lapins, dans la veine auriculaire, l'émulsion d'une culture sur milieu solide de tuberculose humaine virulente, enfin, de la culture liquide homogène du bacille tuberculeux de S. Arloing.

1° L'émulsion de *bacilles très virulents* détermine promptement et sûrement l'albuminurie, mais celle-ci diminue lentement, au fur et à mesure, pour ainsi dire, que s'établit la tuberculisation du poumon. L'étude histologique des reins n'y montre pas de lésions spécifiques.

2° L'injection de *culture de bacilles homogènes* qui paraissait réaliser le moyen le plus sûr de léser le rein, puisqu'elle comprend poisons solubles et bacilles, a fait apparaître très rapidement l'albuminurie. Celle-ci a décru lentement, puis a reparu, par intermittence; enfin, les animaux sont morts d'une septicémie tuberculeuse, avec des organes sains macroscopiquement.

Nous ferons remarquer qu'à la suite d'injections de bacilles virulents, les reins présentent quelques lésions de sclérose interstitielle, tandis qu'après l'introduction de cultures homogènes, les lésions atteignent plutôt l'épithélium urinifère.

Ces expériences démontrent que l'albuminurie dans les cas d'infection bacillaire peut apparaître, disparaître ou réapparaître avant l'établissement des lésions tuberculeuses folliculaires rénales ou pulmonaires.

Ainsi se trouverait justifiée, au sens anatomique et clinique du mot, l'*albuminurie prétuberculeuse* et la possibilité de l'attribuer, selon les idées de M. J. Teissier, soit à des *produits toxiques tuberculineux proprement dits* ou aux *résidus toxiques provenant d'une bactériolyse tuberculeuse* survenant dans certains points de l'organisme, soit peut-être à l'action toxique exercée sur le parenchyme rénal par une *tuberculination ancestrale*.

B. — L'injection intraveineuse des différents extraits toxiques provenant de cultures de bacilles tuberculeux a entraîné les troubles suivants :

1° Cinq gouttes de *tuberculine brute* déterminent en quelques heures une albuminurie qui dure une huitaine de jours. Cette albuminurie toxinique pure est constituée presqu'exclusivement par de la globuline et une très faible quantité de sérine;

2° *Bouillon filtré de culture homogène.* — Albuminurie de moyenne intensité avec polyurie très passagère et chromaturie;

3° *Corps bacillaires en émulsion.* — Même syndrome qu'avec le bouillon filtré, mais un peu plus accusé;

4° *Extrait alcalin de corps bacillaires.* — Peu d'albuminurie, mais anurie relative, celle-ci parfois complète ;

5° *Extrait aqueux de corps bacillaires.* — Troubles légers des *éliminations rénales, albuminurie minime.*

C. — On peut ainsi décrire les *lésions rénales* consécutives à ces différents poisons tuberculeux :

1° *Bouillon filtré.* — Glomérules légèrement altérés, cellules des tubes contournés granuleuses ou détruites, altération moyenne des tubes droits ainsi que des tubes collecteurs;

2° *Corps bacillaires.* — Altérations peu marquées depuis le glomérule jusqu'à la papille, mais congestion et dilatation intense de tout le système circulatoire rénal;

3° *Extrait alcalin.* — Congestion glomérulaire; tubes contournés avec dégénérescence massive, granuleuse, trouble des cellules dont la tuméfaction obstrue la lumière des tubes et explique l'anurie: pas de lésions des tubes droits;

4° *Extrait aqueux.* — Pas de lésions notables, sauf un peu de desquamation des cellules des tubes droits et un léger aspect granuleux des cellules des tubes contournés.

Dans le *poison global sécrété par le bacille* de Koch, il y a donc lieu de distinguer *plusieurs poisons constituants*, chacun possédant une action plus particulière, qui peut, suivant les conditions de sa production dans l'organisme, engendrer ou faire prédominer un syndrome urinaire spécial. Quand on injecte au lapin le poison total, les troubles fonctionnels sont pour ainsi dire la résultante de ces syndromes particuliers; toutefois, l'albuminurie avec chromaturie transitoire l'emporte, et la quantité d'urine éliminée est peu modifiée.

Nous avons été amené à faire certaines constatations curieuses susceptibles d'engendrer des causes d'erreurs, telles l'apparition d'une albuminurie

transitoire de stase, ou si l'on veut, de posture chez les lapins immobilisés en cage.

Recherche des antigènes et des anticorps dans l'urine des tuberculeux par la méthode de la fixation du complément. (En collaboration avec M. R. Biot.)

Société de Biologie, 28 mars 1914.

Grâce à une modification de technique permettant de se mettre à l'abri des causes d'erreur ordinairement rencontrées et, en particulier, d'éviter le pouvoir antihémolytique des urines purulentes, nous avons constaté au point de vue clinique *divers types de fixation.*

A. *La fixation du complément faite avec l'urine* seule comporte *quatre modalités.* Elle peut : 1° contenir les anticorps bacillaires et la tuberculine; 2° ne renfermer qu'une des deux variétés d'anticorps; 3° ne montrer que des antigènes et pas d'anticorps; 4° n'avoir que des anticorps et pas ou peu d'antigènes.

B. *Les fixations cherchées avec le sérum et l'urine* montrent qu'il n'existe *pas un parallélisme constant* entre la teneur de ces deux liquides en antigènes et anticorps. On peut observer la *concordance totale*, la *discordance partielle*, parfois aussi la *discordance totale* des fixations qui ne sont pas obtenues avec le sérum, alors qu'elles sont positives avec l'urine.

C. Les réactions de fixation faites avec les urines provenant de sujets tuberculeux peuvent être utilisées à *plusieurs points de vue diagnostiques :*

1° La réaction d'antigène ne peut, à elle seule, fournir une certitude de *localisation tuberculeuse* sur l'arbre urinaire. Elle ne constitue pas, par conséquent, une base suffisante pour entreprendre une intervention chirurgicale :

2° Les réactions de fixation avec les urines ont toujours été *positives* chez les *sujets atteints de tuberculose viscérale*, pulmonaire en particulier, à condition de ne pas se limiter à la recherche des antigènes seuls, mais de faire celles des *antigènes et anticorps ;*

3° Dans un certain nombre de cas, les réactions de *fixation urinaires* coïncident avec des *altérations* ou des *troubles rénaux d'origine tuberculeuse*, et peuvent, par conséquent, être invoquées pour éclairer la pathogénie de ces manifestations. Mais on les rencontre aussi *en dehors de toute lésion rénale.*

On est amené à conclure que la fixation témoigne plus souvent d'une

imprégnation tuberculeuse générale du sujet que d'une manifestation bacillaire au niveau du rein.

Résultats anatomiques éloignés de l'opération de Bottini (avec deux figures).
Archives provinciales de Chirurgie, février 1903.

La section galvano-caustique de la prostate suivant la méthode de Bottini a été diversement appréciée. La rétention de l'urine à laquelle elle doit remédier reparaissant au bout d'un laps de temps variable et souvent assez court, on avait admis que la cicatrisation faisait toujours disparaître la brèche qu'on avait créée artificiellement.

Nous avons eu l'occasion de constater l'état du col vésical dans la région prostatique chez deux opérés de M. le professeur Rochet, qui ont succombé l'un quinze mois, l'autre sept mois après l'opération. Chez l'un des malades, l'incision persistait intacte, aussi profonde et aussi perméable qu'elle avait dû l'être immédiatement après la section; chez l'autre, un pont de tissu fibreux réunissait en un point les deux lèvres de l'incision, mais laissait subsister un passage suffisant pour assurer l'écoulement de l'urine.

Deux dessins d'après nature complètent les descriptions et méritent d'être signalés puisque, en 1903, à part une planche de Freudenberg se rapportant à un malade opéré suivant la méthode de Bottini quatre mois seulement avant son décès, ils constituaient toute l'iconographie spéciale de la question.

Ajoutons que, chez ces deux malades, malgré la persistance de l'incision, on avait vu réapparaître au bout de quelques mois la dysurie et la rétention de l'urine comme avant l'opération. Le retour de ces accidents ne peut donc pas être imputé, comme on l'a fait d'ordinaire, aux résultats essentiellement temporaires de l'opération de Bottini.

Il faut surtout chercher l'explication de cette contradiction apparente du côté de la prostate dont l'hypertrophie continue à se produire. De nouveaux fibromes se forment en d'autres points que celui incisé et la dysurie réapparaît.

Notre travail met hors de doute la possibilité de la longue persistance anatomiquement constatée de l'incision galvano-caustique de la prostate suivant la méthode de Bottini.

Les remarquables rapports de Legueu, Freudenberg, von Frisch,

Nicolich, au Congrès de Paris de 1900, ne contenaient aucune indication sur le point particulier que nous signalons.

VII. — DIABÈTE

Réflexions sur le mode d'action du régime gras dans le diabète.

Mémoire jubilaire de M. le professeur Raphaël Lépine, *Revue de Médecine*, octobre 1911.

Ce travail contient l'exposé général des résultats cliniques obtenus dans l'application du traitement diététique du diabète par les substances grasses. Les observations détaillées que nous avons recueillies pendant trois ans sont publiées dans la thèse de notre élève Vallerix.

Après avoir surmonté les deux principales difficultés de l'application du régime gras aux diabétiques (intolérance ou mauvaise assimilation de la dose de graisse, hyperacidité urinaire et simultanément augmentation des corps acétoniques de l'urine inhérente à la substitution des graisses aux hydrates de carbone), nous pouvons conclure que le régime gras a manifesté son action favorable à des degrés divers dans toutes les variétés du diabète où il a été employé. Dans les *diabètes avec dénutrition* (en particulier dans le diabète juvénile), il a amené en quelques semaines la disparition progressive du sucre ; l'urée est revenue à son chiffre normal ; l'amaigrissement a fait place à une élévation du poids et on a assisté au relèvement de l'état général et à la disparition du cortège symptomatique si riche du diabète sucré.

Dans les *diabètes sans dénutrition importante*, groupe très composite puisqu'il comprend des états diabétiques très divers au point de vue de l'étiologie et du terrain (diabète goutteux, arthritique, traumatique, nerveux, associé ou non à la tuberculose ou à la syphilis, etc.), l'huile émulsionnée a produit beaucoup plus rapidement et plus complètement que le régime seul l'amélioration ou la suppression presque définitive du syndrome diabétique.

En cas de diabète goutteux, le régime gras amène difficilement la cessation d'une glycosurie même peu importante.

Non seulement les *résultats* immédiats sont extrêmement marqués et encourageants le plus souvent, mais encore dans un grand nombre de cas, la

disparition de la glycosurie et le retour à un équilibre nutritif normal se sont maintenus après la suppression du traitement et la reprise d'une alimentation mixte.

Le *coefficient d'utilisation et de tolérance des hydrates de carbone* s'est amélioré au point de se rapprocher de la normale.

Il y a lieu toutefois de n'arriver que lentement et progressivement à la disparition du sucre et de modérer l'action du régime gras, car il peut survenir quelques troubles passagers à la suite du changement quasi-immédiat de la composition du milieu intérieur produit par l'ingestion des graisses.

L'*acétonurie* n'apporte aucune restriction à l'usage des aliments gras et l'administration des alcalins permet de la combattre.

Quant à l'*obésité*, l'expérience a montré que chez le diabétique gras on obtenait des résultats identiques à ceux observés chez le diabétique maigre; ce qui importe au diabétique, ce n'est pas d'avoir de la graisse à l'état de réserve, mais de consommer celle qu'il ingère.

Le *mécanisme* de l'action du régime gras est fort complexe. L'ingestion des graisses n'agit pas exclusivement à la manière d'un aliment de substitution. Il y a dans son emploi des éléments inconnus. Si le régime gras n'avait qu'un effet purement substitutif, nous n'aurions pas constaté chez un de nos malades une chute de 365 grammes dans la quantité de sucre formé, alors que cette diminution ne devait être que d'une centaine de grammes par suite de la suppression des hydrates de carbone alimentaires et de la moindre destruction de l'albumine calculée d'après le taux de l'urée.

Sous l'influence du régime gras, le malade avait donc vu s'améliorer la combustion de ses hydrates de carbone au point que, son sucre une fois disparu, il brûlait 25 grammes de glucose qui restaient intacts auparavant.

VIII. — FIÈVRE TYPHOÏDE

I. — Recherches expérimentales sur les troubles cardiaques au cours de la fièvre typhoïde.

Xe Congrès Français de Médecine interne, Genève, septembre 1908.

II. — Recherches histologiques expérimentales sur la myocardite typhique. (En collaboration avec MM. Rieux et de Lagoanère.)

Société de Biologie, 17 décembre 1908.

III. — Troubles cardiaques produits par la toxine typhique pure ou combinée à d'autres toxines microbiennes. (En collaboration avec M. de Lagoanère.)

Société de Biologie, 9 janvier 1909.

IV. — Rôle des infections associées dans la production des manifestations cardiaques de la fièvre typhoïde. (En collaboration avec MM. Rieux et de Lagoanère.)

Province médicale, 16 janvier 1909.

Les manifestations cardiaques au cours de la dothienentérie, bien étudiées au point de vue clinique, sont encore discutées quant à leur mécanisme pathogénique. On tend aujourd'hui à imputer ces troubles à l'action directe du bacille ou du poison typhique sur le muscle cardiaque lui-même (Chantemesse et Widal, Weill et Barjon), sur les nerfs intrinsèques du cœur (Bernheim et Willaume), sur son innervation centrale ou périphérique (bulbe, grand sympathique, pneumogastrique), ou enfin sur l'ensemble du système neuromyocardique (Huchard).

Parmi les hypothèses émises pour expliquer la fréquence insolite des troubles du cœur au cours de certaines épidémies typhiques, on s'est demandé si, dans ces cas, les bacilles ne sécrétaient pas un poison à action plus spécialement cardiaque, analogue à ceux dont M. le professeur Roger a montré l'existence ou si, d'après la conception de M. le professeur J. Teissier, des infections associées au typhus (staphylococcie, streptococcie, etc.) ne pourraient pas aider à la réalisation de cette forme myocardique de l'infection éberthienne.

Nous avons expérimentalement examiné ces hypothèses et recherché au moyen de la *méthode graphique*, les conséquences d'une *infection mixte typho-staphylococcique*. Les intoxications expérimentales ont été pratiquées chez le chien par injections intraveineuses.

I. — Physiologie pathologique expérimentale.

1° La *toxine typhique* a produit des accidents marqués du côté du cœur, pouvant aller jusqu'à son *arrêt en diastole*, ainsi que M. Chantemesse l'avait vu en 1900 avec Lamy, sur le cœur isolé de la grenouille.

Ces phénomènes peuvent se résumer : troubles du rythme cardiaque (accélération fugace, tendance aux intermittences, ralentissement durable, possibilité d'un arrêt temporaire en diastole); modifications de la pulsation

irrégulière, dicrote ; baisse de la pression dans des proportions assez fortes, mais moins marquée qu'avec les produits solubles du staphylocoque.

La *toxine typhique* paraît donc avoir une *action plus cardiaque que vasculaire*.

2° La *toxine staphylococcique* amène une intoxication aiguë caractérisée par une accélération assez constante des battements cardiaques et surtout par une chute typique considérable de la pression sanguine, survenant même après des doses faibles de poison. A l'encontre de la toxine typhique, la *toxine staphylococcique* possède une *action plus vasculaire que cardiaque*.

Au cours de ces deux séries d'empoisonnements aigus, l'*action inhibitrice du pneumogastrique* s'est montrée normale. Elle a paru augmentée et capable de produire l'arrêt définitif du cœur, avec un courant faible, chez un lapin ayant subi une imprégnation préalable chronique par la toxine typhique.

3° Nous ne nous sommes pas bornés à ces recherches. Nous avons envisagé, avec M. de Lagoanère, l'association de la *toxine streptococcique*, aux deux poisons étudiés jusqu'ici. Si chez le chien, les toxines d'Eberth provoquent surtout des troubles du rythme cardiaque (action cardiaque), celles du staphylocoque ont plutôt une action hypotensive (action vaso-motrice); et celles du streptocoque des *effets respiratoires* et tardivement cardio-frénateurs avec hypotension assez accusée.

A ce double titre, le poison du streptocoque mérite d'être placé entre la toxine typhique, à action presque uniquement cardiaque, et les produits solubles du staphylocoque, surtout vaso-dilatateurs et hypotensifs.

4° Restaient à étudier les effets de l'*empoisonnement mixte* par les *toxines eberthienne*, *staphylococcique* et *streptococcique associées*.

Lorsque, chez le même animal, on pratique des *injections alternatives des deux toxines*, chacune d'elles garde d'abord ses effets propres, puis l'empoisonnement prend une allure mixte participant des actions des deux poisons. Enfin, l'intoxication réalisée avec un *mélange préalable in vitro des toxines*, comporte des manifestations plus vasculaires que cardiaques : la staphylotoxine semble prédominer sur la typhotoxine. Dans ces expériences, l'infection associée typho-staphyloccique n'a pas aggravé les troubles cardiaques normalement produits par l'action des produits solubles du bacille typhique.

Ces faits peuvent sembler paradoxaux en apparence. Toutefois, il faut rappeler que le professeur Potain considérait l'infection associée typho-grippale comme ne comportant pas une aggravation de pronostic ni une évolution plus lente de la maladie. M. Siredey a publié des observations opposées.

Les présentes recherches ne permettent pas de trancher le différend en faveur de l'une ou de l'autre opinion, la grippe et la staphylococcie étant des infections différentes par leurs agents. De plus, l'intoxication aiguë simultanée typho-staphylococcique réalisée expérimentalement ne saurait être étroitement comparée à l'infection typhique naturelle évoluant par la suite sur un terrain antérieurement imprégné par les toxines du virus grippal.

L'*association de ces divers poisons* détermine plus sûrement des troubles cardiaques et leur imprime une plus grande intensité.

Les toxines du streptocoque renforcent les effets de celles de l'Eberth et les rendent plus précoces. Celles du bacille d'Eberth sensibilisent l'organisme vis-à-vis du poison streptococcique.

Les produits solubles du staphylocoque sont plus hypotenseurs lorsqu'ils sont donnés à un sujet ayant déjà reçu les deux autres toxines dont ils favorisent eux-mêmes l'action. Dans l'injection d'un mélange des trois toxines considérées, on ne relève pas d'action prédominante de l'une d'entre elles.

L'*action du pneumogastrique sur le cœur* n'est pas sensiblement modifiée au cours de ces divers empoisonnements microbiens.

Ces faits expérimentaux prouvent à l'évidence que les troubles cardiaques de la fièvre typhoïde peuvent, dans certains cas, être fonction de l'action pharmaco-dynamique du poison typhique seul ou associé sur l'ensemble du système neuro-myocardique, attendu que, dans nos expériences, des lésions histologiques n'ont pas eu le temps de se produire. Ainsi sont confirmées les recherches de Chantemesse et Widal, de Chantemesse et Lamy, sur les troubles fonctionnels du cœur dans la dothienentérie.

II. — Histologie pathologique expérimentale.

Nous nous sommes demandé si les associations toxiniques en question influenceraient le *développement des lésions du myocarde par le poison eberthien.* mises en évidence par les intéressants travaux de Landouzy et Siredey, de Weill et Barjon, etc.

Pour cela, nous avons étudié, d'abord sur le myocarde du lapin, les lésions produites sur la fibre myocardique par la toxine du bacille d'Eberth puis, à titre de comparaison, les lésions produites par les toxines staphylococcique et streptococcique, et enfin par ces toxines associées.

Ces études ont été faites *in vivo*, c'est-à-dire sur le cœur d'un animal qui avait reçu des poisons par la voie sous-cutanée ; et *in vitro*, c'est-à-dire sur les myocardes immergés dans les *toxines pures isotoniques* et dans le *sérum d'animaux empoisonnés par la toxine typhique*. La méthode histologique que nous avons suivie est celle mise en pratique par Castaigne et Rathery, dans leurs travaux sur le rein.

Voici le résumé des lésions constatées :

1° Expériences in vivo. — L'altération la plus manifeste due à l'imprégnation du myocarde par la *toxine typhique*, est la congestion accompagnée, comme phénomène corrélatif, d'hyperleucocytose interstitielle et diffuse. Il y a peu de modifications de la fibre myocardique. Le noyau est presque toujours normal. L'aspect de la striation transversale et des faisceaux fibrillaires est un peu plus flou et tend à réaliser l'état homogène. Le cytoplasma périnucléaire est un peu augmenté de volume, sans état vacuolaire proprement dit. Nous n'avons pas observé de dissociation segmentaire. Ce sont en somme surtout des lésions de *myocardite interstitielle*.

La *toxine streptococcique* a une action à peu près identique. Il est remarquable, en revanche, que la *toxine du staphylocoque* a une action prédominante sur le noyau qui présente parfois une hypertrophie très nette ; sur le parenchyme, partie contractile, et sur la zone périnucléaire, qui sont plus profondément atteints ; enfin sur l'union des segments de Weissmann entre eux, puisque nous avons observé dans ce cas la *dissociation segmentaire*.

2° Expériences in vitro. — a) *Immersion dans les toxines pures ou ramenées à l'isotonie*. — Ici, naturellement, plus de lésions inflammatoires. Le noyau conserve presque toujours son aspect normal sous l'influence de la *toxine typhique ;* ce qui domine dans les *lésions du protoplasma*, c'est l'état vacuolaire vrai ; il n'y a pas de dissociation segmentaire.

La *toxine streptococcique* a le *même pouvoir*. Enfin, comme in vivo, la *toxine staphylococcique* se distingue par l'intensité de ses effets, qui portent à la fois sur le *noyau* et le *protoplasma*.

Le mélange de ces diverses toxines laisse en quelque sorte à chacune d'elles ses propriétés autonomes.

b) *Immersion dans le sérum d'animaux intoxiqués par la toxine typhique.* — Nous retrouvons ici l'action histolytique précédemment décrite, mais portée à un degré plus considérable, réalisant, en définitive, une véritable *cardiolyse,* et cela en dehors de toute altération attribuable à l'osmonocivité.

Ces faits permettent de supposer dans l'organisme malade l'élaboration secondaire, dans certaines conditions, de poisons cardiolysants qui se déverseraient dans le sérum sanguin. Dans ce cas, on serait autorisé à qualifier le sérum sanguin de *sérum cardiolytique.*

Sur la coexistence clinique de la fièvre typhoïde et de la diphtérie.

Société médicale des Hôpitaux, 25 mars 1919.

Nous avons trouvé dans une communication de M. Bonnamour signalant la gravité mortelle de l'association chez le même malade de la fièvre typhoïde et de l'angine diphtérique une confirmation de nos expériences sur l'apparition de l'ophtalmo-réaction positive à la tuberculine chez des sujets intoxiqués par la toxine du bacille d'Eberth, mais non tuberculeux.

En effet, l'évolution brutale aboutissant en trois jours à la mort avec hyperpyrexie chez des malades contractant une angine diphtérique, pourtant à bacilles courts, dans la période de convalescence de la dothienentérie, c'est-à-dire au moment où l'organisme a été saturé par les poisons des bacilles d'Eberth, reproduit en clinique nos expériences d'anaphylaxie à des poisons microbiens qui fournissent le mécanisme des faits signalés. Par contre, une angine diphtérique apparaissant chez un typhique pendant les premiers jours de la maladie guérit et n'aggrave pas le pronostic.

IX. — VARIOLE ET VACCIN

La vaccination au lit du malade et le vaccin lyonnais. (En collaboration avec le professeur J. Courmont.)
Société médicale des Hôpitaux de Lyon, avril 1902.

En vaccinant, systématiquement, tous les malades adultes entrant dans notre service hospitalier, et en nous plaçant dans des conditions de surveillance capables d'éviter toute supercherie de la part des sujets inoculés, nous avons obtenu des revaccinations suivies de succès dans 50 pour 100 des cas. Auparavant, nos inoculations étaient très rarement positives, ce qui pouvait permettre une fausse appréciation de la valeur du vaccin.

Ce simple fait montre combien il est nécessaire d'apporter une vive attention à l'opération si simple de la revaccination appliquée à la population flottante de nos hôpitaux, population chez laquelle on doit lutter contre les préjugés et la mauvaise volonté. Il montre encore le nombre considérable de sujets adultes hospitalisés qui sont en état de réceptivité variolique et comporte, par suite, les déductions prophylactiques que l'on devine.

Vaccinations et revaccinations varioliques au cours de l'épidémie de variole de Lyon et de la région lyonnaise de novembre 1917.

Nous avons relaté, dans un rapport présenté par M. le professeur Pic au Conseil départemental d'hygiène, l'organisation, la marche et les résultats des vaccinations et revaccinations antivarioliques effectuées dans le département du Rhône de novembre 1917 à mars 1918 et motivées par l'apparition d'un foyer de variole à Givors.

Grâce à ces énergiques mesures de prophylaxie que nous avons exécutées sous la surveillance générale de M. le professeur Pic, l'épidémie fut circonscrite et enrayée.

Lea médecins vaccinateurs du département ont pu, avec la collaboration d'équipes vaccinatrices militaires dirigées par M. le professeur Doyon, réaliser un nombre considérable de vaccinations.

Au total, 37 cas de variole furent constatés sur le territoire du département. La gravité de la maladie s'atténua progressivement, alors que pendant le mois de novembre, sur 13 cas de variole, 5 avaient été mortels, dont 2 par variole hémorragique, donnant ainsi une mortalité de 38 pour 100.

TROISIÈME PARTIE

MÉDECINE EXPÉRIMENTALE ET COMPARÉE

RELATIONS ENTRE LES MALADIES INFECTIEUSES DE L'HOMME ET DES ANIMAUX

Nous présentons ici des études portant sur des *maladies propres aux animaux*, entreprises avec l'espoir déjà exprimé par Bourgelat, le fondateur de la médecine vétérinaire, au chirurgien lyonnais Pouteau, « de rechercher des analogies et vérifier des idées dont la confirmation ne peut qu'être utile à l'espèce humaine ».

Nous avons également envisagé les parentés existant entre certaines *maladies infectieuses communes à l'homme et aux animaux*, en particulier dans notre rapport sur la *Diphtérie aviaire et la Diphtérie humaine* et dans nos recherches sur les *Relations de la Tuberculose humaine et de la Tuberculose bovine* et la *Vaccination antituberculeuse des Bovidés*.

DIPHTÉRIE AVIAIRE

TUBERCULOSE BOVINE ET HUMAINE

UNITÉ. CONTAGIOSITÉ. PROPHYLAXIE

VACCINATION ANTITUBERCULEUSE

MALADIES ÉPIZOOTIQUES DIVERSES

MÉDECINE EXPÉRIMENTALE ET COMPARÉE

I. — DIPHTÉRIE AVIAIRE ET DIPHTÉRIE HUMAINE

I. — Relations de la diphtérie aviaire et de la diphtérie humaine.

Rapport au Ier Congrès international de Pathologie comparée, Paris, octobre 1912.

II — Diagnostic histologique différentiel des formes étiologiques de la diphtérie aviaire.

Société de Biologie, 1er mars 1913.

Dans ce travail de plus de soixante-dix pages, nous avons examiné les relations si discutées de la diphtérie aviaire et de la diphtérie humaine, aux divers points de vue de la clinique, de la bactériologie et de l'hygiène prophylactique.

Nous allons présenter une analyse des *six chapitres* de notre travail, en insistant particulièrement sur les points qui nous sont personnels.

I. — Le terme de diphtérie aviaire désigne, en clinique animale, d'après les traités classiques de médecine vétérinaire, des infections contagieuses ordinairement épizootiques, caractérisées par l'apparition d'exsudats pseudomembraneux sur les muqueuses des premières voies respiratoires et digestives. Elle sévit dans tous les climats sur les oiseaux de basse-cour, mais peut aussi frapper d'autres oiseaux non domestiques (perdrix, tourterelles, perroquets).

Se propageant par contagion directe ou indirecte, la maladie évolue sous des formes variées : forme aiguë, mortelle en quatre à cinq jours; forme

suraiguë, septicémique, plus rapide encore; forme chronique, la plus fréquente. Suivant ses localisations, elle comporte la diphtérie bucco-linguale *(pépie)*, la diphtérie pseudo-membraneuse nasale *(roupie)*, le catarrhe virulent avec jetage nasal, sans fausses membranes *(nifflet)*.

La diphtérie aviaire doit être différenciée des autres maladies des oiseaux ayant des localisations analogues : tuberculose bucco-oculo-nasale, angines mycosiques, épithélioma contagieux.

II. — Il règne de multiples opinions en ce qui concerne la *bactériologie* de la dipthérie aviaire dont la cause a été recherchée soit parmi les parasites, soit parmi les microbes.

Rivolta, Balbiani, Davaine, Friedberger, Perroncito, Babès, Galli-Valerio et Piana, Trincas, etc., en ont fait une *affection parasitaire* (trichomonas, cercomonas, protozoaires divers). Peut-être ces organismes ont-ils un rôle favorisant, mais leur rôle pathogène est douteux.

La majorité des auteurs reconnaissent à la diphtérie aviaire *une origine microbienne.*

Les uns (Emmerich, Delthil, Klebs, Teissier, Thoinot, Ferré, Faguet, Creignou, Gallez, Gratia et Liénaux, Schrevens, Rappin et Vanney, Eloire, etc.), l'attribuent au *bacille diphtérique vrai de Klebs-Löffler*.

Cette opinion est basée sur trois ordres de faits :

a) La transmission expérimentale (Chicoli) ou accidentelle (Roth, Delthil, J. Teissier) de la diphtérie vraie aux oiseaux;

b) La constatation du bacille de Löffler chez les animaux sains (Ferré et Creignou), ou malades spontanément (Emmerich, Ferré et Faguet, Loir et Ducloux, Gratia et Liénaux, Rappin);

c) L'action préventive et curative du sérum antidiphtérique.

Les autres attribuent la cause de la maladie à des *microbes différents du bacille diphtérique, mais décrits comme spécifiques :* bacille de la diphtérie des pigeons de Löffler, bacille de Loir et Ducloux, cocco-bacille de Guérin, microbe filtrant de Bordet et Fally.

Enfin, la diphtérie aviaire serait causée par des *microbes non spécifiques* (streptocoque, staphylocoque, pneumocoque, pyocyanique, tétragène et surtout coli-bacille).

Pour nous, la diphtérie aviaire constitue une entité symptomatique

actionnée par des causes virulentes multiples; en d'autres termes, *au point de vue étiologique, il n'y a pas une dipthérie aviaire, mais des diphtéries aviaires.*

Il faut donc conclure à *l'origine polymicrobienne des affections diphtéroïdes aviaires*, et *distinguer* dans l'ensemble des cas de diphtérie aviaire : 1° d'une part, les cas de *diphtérie aviaire vraie löfflérienne*, probablement les plus rares; 2° d'autre part, les *affections pseudodiphtériques des oiseaux*, les plus fréquentes, homologues des angines blanches pseudodiphtériques de l'homme et dues à des virus qu'on a dits spécifiques ou à des microbes banaux.

III. — Une seule chose rapproche indistinctement tous les cas de diphtérie aviaire; c'est, nous ne dirous pas la fausse membrane, mais l'exsudat diphtéroïde. Aussi, nous sommes nous efforcé d'apporter dans ce problème bactériologiquement si complexe quelques précisions par l'*étude anatomo-pathologique* comparative : 1° des *exsudats pseudo-membraneux löffériens*, et 2° des *exsudats non löffériens des oiseaux et de l'homme.*

Macroscopiquement, la fausse membrane diphtérique vraie recueillie chez l'homme au cours d'une angine löfflérienne est généralement opaque gris-blanchâtre, légèrement enchâssée, assez adhérente, d'odeur non putride en l'absence d'infections secondaires, ne se désagrégeant pas dans l'eau.

Histologiquement, elle est caractérisée par l'abondance de l'exsudat fibrineux disposé en un réseau lamelleux, fibrillaire, contenant dans ses mailles des bacilles, des cellules épithéliales, des leucocytes diapédésés provenant de la muqueuse sous-jacente congestionnée (voir fig. 19).

Le réseau fibrineux, substratum essentiel et caractéristique de la fausse membrane de nature diphtérique de l'homme, se retrouve aussi chez les animaux.

N'ayant pas eu l'occasion de rencontrer encore des cas de diphtérie aviaire spontanée à bacilles de Klebs-Löffler, nous devons nous borner à constater que le même substratum fibrineux caractéristique existe dans les fausses membranes expérimentales obtenues chez les mammifères ou les oiseaux avec le bacille diphtérique. Suivant l'espèce animale à laquelle on s'est adressé, (lapin, Roger et Bayeux, Henke; pigeon, poule, Henke, Babès et Puscariu, etc.), on note seulement quelques différences dans

l'intensité de la réaction fibrineuse qui est pourtant toujours indiscutable.

Montrons maintenant que l'anatomie pathologique fournit un criterium permettant de différencier chez les oiseaux la diphtérie vraie à bacilles de Löffler des affections diphtéroïdes polymicrobiennes.

Au lieu de former une vraie membrane, les exsudats rencontrés dans la



Fig. 19. — Coupe d'une fausse membrane trachéale diphtérique vraie causée par le bacille de Löffler chez l'enfant.

L'exsudat est composé par un abondant dépôt de fibrine disposée en lamelles extrêmement nettes et caractéristique de la nature löfflérienne de la fausse membrane.

plupart des cas de diphtérie aviaire chez le pigeon et la poule sont macroscopiquement analogues à un caséum friable, jaune-verdâtre, peu adhérent, d'odeur fétide, se dissociant dans l'eau (voir fig. 20 et 21).

Pas de réseau fibrineux, mais des éléments atteints de nécrose de coagulation, constituant l'exsudat qui est envahi par d'innombrables leucocytes et contient des vestiges de l'épithélium pharyngé ; c'est là une lésion d'une forme histologique entièrement différente et où jamais on ne colore le bacille diphtérique, mais bien d'autres microbes.

Expérimentalement, nous avons pu reproduire chez la poule des lésions analogues en partant de produits diphtériques aviaires ou de cultures, et cliniquement, nous avons montré chez deux malades (une fermière et sa fille) contaminées par des poules diphtériques, l'identité structurale, non-fibrineuse, et bactériologique des exsudats de l'homme et de l'oiseau.



Fig. 20. — Coupe de l'exsudat caséo-purulent de la diphtérie aviaire du pigeon.

Cette masse caséo-purulente, prélevée au niveau du pharynx du pigeon, est constituée par des amas de cellules nécrosées sans réaction fibrineuse ; ce processus nécrotique caractérise les lésions de la diphtérie aviaire quand elle est due à des microbes différents du bacille de Löffler. La région de la muqueuse où l'exsudat a pris naissance est en dehors du champ microscopique.

Les faits sur lesquels nous insistons se trouvent confirmés par des remarques de MM. Bordet et Fally, Ball et Roquet, Hausser, qui ont vu les lésions aviaires présenter des stratifications de cellules nécrosées sans réaction fibrineuse intercellulaire. MM. Troisier et Achalme et M. le professeur Pierre Teissier ont fait des constatations analogues dans des angines mycosiques de l'homme (voir fig. 22).

L'histologie peut donc venir en aide à la bactériologie, renforcer ses conclusions et mettre en évidence *deux variétés* très distinctes de diphtérie des oiseaux : 1° *La vraie diphtérie à bacilles de Löffler avec sa fausse membrane fibrineuse*, et 2° *la pseudo-diphtérie non löfflerienne*, à microbes variés, avec ses *lésions exsudatives nécrotiques*, lésions de *gangrène diphtéroïde* sans réaction fibrineuse.

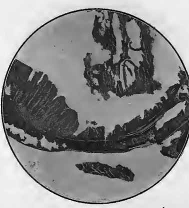


Fig. 21. — Coupe de la trachée d'une poule morte de diphtérie aviaire.

La muqueuse a été en partie détruite par la nécrose donnant lieu à l'exsudat caséo-purulent typique. La couche glandulaire restante, nécrosée en surface, est fortement infiltrée par des cellules rondes; les cellules glandulaires sont profondément altérées.

IV. — Il ressort de toutes les *observations cliniques* que nous avons pu recueillir (80 environ) depuis les observations de Nicati (1879), de Klebs (1883), de J. Teissier (1885) que la *contagion réciproque est possible entre l'animal et l'homme*.

Les observations peuvent être réunies en cinq groupes : 1° Cas prouvant le *rôle du fumier, de la paille et des chiffons* dans l'étiologie de la diphtérie

humaine ; 2° Cas de *transmission spontanée de la diphtérie humaine aux animaux* avec parfois retour à l'homme ; 3° Cas de *concomitance ou de succession d'une épidémie de diphtérie humaine et d'une épizootie de diphtérie aviaire ;* 4° *Relations de cause à effet* existant entre certains cas de *diphtérie humaine et de diphtérie aviaire (sans l'examen bactériologique) ;* 5° Relations



Fig. 22. — Coupe d'un moule œsophagien produit par le champignon du muguet chez l'enfant.

L'exsudat dû à l'oïdium albicans est constitué par des amas de cellules nécrosées sans réaction fibrineuse. Il peut être comparé aux processus dus aux microbes autres que le bacille de Löffler.

de certains cas de diphtérie humaine et de diphtérie aviaire *avec examen bactériologique* ayant montré le bacille de Löffler chez l'homme et la poule (Ferré), le bacille aviaire diphtérogène (Loir et Ducloux), le même microbe non identifié chez l'homme et l'oiseau (Carrieu).

Nous avons publié une *observation inédite* dont la partie clinique est due à M. le Dr Hénault et à M. le vétérinaire Eloire, de Caudry (Nord) et dont l'étude bactériologique nous est personnelle.

Nous présentons ici sur notre étude bactériologique de brèves remarques. Nous n'avons pas eu affaire dans ce cas à une affection diphtéroïde d'étiologie unimicrobienne, mais à une association constante de trois variétés de germes (gros diplococcobacilles, petits coccis, bacilles fins et fusiformes). Il est très difficile de décider si les produits caséo-purulents résultent de l'action combinée et nécessaire de cette association microbienne, ou s'ils sont le fruit d'une seule de ces espèces.

Il est impossible aussi d'identifier les microbes rencontrés ; ils diffèrent en tous cas de ceux de Guérin, Loir et Ducloux, Bordet et Fally.

Quoi qu'il en soit, et sous les réserves énoncées, notre observation montre :

1° La possibilité de l'infection de l'homme par la diphtérie des poules, la contagion directe paraissant la plus probable ;

2° L'identité de la flore microbienne dans les produits humains et aviaires, ce qui transforme les probabilités cliniques en certitudes ;

3° L'origine polymicrobienne, vraisemblablement non spécifique, des affections diphtéroïdes des oiseaux ;

4° L'existence de la diphtérie aviaire en l'absence du bacille diphtérique, et néanmoins sa contagiosité pour l'homme ;

5° Enfin que, d'après ces faits, la spécificité absolue du germe de la diphtérie aviaire paraît logiquement devoir être abandonnée.

V. — Les enfants sont plus souvent frappés que les adultes par la *contagion aviaire* qui s'effectue surtout par contact direct, et atteint suivant les cas un seul individu ou une collectivité.

La gravité des *épidémies* diphtériques d'origine aviaire est assez considérable puisque la mortalité s'élève à 45 pour 100 environ.

Bien que sa spécificité soit parfois en défaut, l'emploi du *sérum antidiphtérique* est indiqué dans le traitement de la maladie.

VI. — Au point de vue de l'*hygiène* et de la *prophylaxie*, la contagion interhumaine doit toujours être tenue comme la cause capitale de la diphtérie de notre espèce, mais on doit aussi considérer comme contagieuses pour l'homme toutes les affections pseudo-membraneuses des oiseaux diphtériques ou non diphtériques. Il faut en conséquence instituer les mesures propres à nous mettre à l'abri de ces infections.

II. — TUBERCULOSE BOVINE ET TUBERCULOSE HUMAINE

Des relations de la tuberculose humaine et de la tuberculose bovine. — Variabilité de la virulence du bacille de Koch. — Unité de la tuberculose humaine et de la tuberculose bovine. (En collaboration avec S. Arloing.)

Xe Conférence internationale de la tuberculose, Rome, avril 1912 et *Journal de Médecine vétérinaire et de Zootechnie de Lyon*, tome LXIII, 30 juin 1912.
Société des Sciences vétérinaires de Lyon, 7 juillet 1912.

L'unicité de la tuberculose, qui n'a cessé d'être la doctrine de l'école française et qui s'appuie sur les conclusions des mémorables expériences faites il y a plus de quarante ans par le professeur Chauveau, à l'Ecole vétérinaire de Lyon, est généralement admise aujourd'hui, malgré la doctrine de la dualité des tuberculoses humaine et bovine proclamée par Robert Koch à Londres en 1901.

Pourtant, la doctrine de l'unicité ainsi attaquée n'a été à nouveau définitivement assise qu'après plus de dix ans d'expérimentation et de luttes ardentes.

Koch, en présence des cas d'infection tuberculeuse partielle ou généralisée obtenue chez le bœuf par inoculation de cultures de bacilles isolés des lésions pulmonaires de l'homme avait argué, en 1908, que ces infections positives du bœuf étaient dues, non à des bacilles de type humain authentiques, mais à des bacilles bovins qui étaient venus souiller accidentellement les souches culturales, du fait de leur présence dans la bouche des malades, à la suite de l'alimentation. L'objection était spécieuse et de peu de valeur en réalité.

Néanmoins, S. Arloing entreprit de nouvelles expériences dans lesquelles il chercha à infecter le veau par la voie sous-cutanée avec des crachats de phtisiques.

Afin d'éliminer la possibilité de la contamination accidentelle de l'expectoration par des bacilles du type bovin provenant de l'alimentation, les malades choisis parmi des sujets intelligents, s'abstinrent pendant sept jours de beurre et de lait et, pendant cette semaine, se nettoyèrent soigneusement et fréquemment la cavité buccale par la brosse et les lavages.

Les veaux d'expérience ont été infectés par la voie sous-cutanée avec de la pulpe d'organes de cobaye inoculé avec les crachats.

Les bovidés furent sacrifiés de quatre à six mois après l'inoculation sous-cutanée.

Dans dix-huit cas de *tuberculose pulmonaire de l'homme adulte* dont nous avons inoculé les crachats, les bacilles ont toujours tuberculisé le cobaye (100 pour 100) alors que 84 pour 100 de nos lapins seulement étaient infectés. Les veaux qui reçurent sous la peau de l'encolure les produits tuberculeux ayant passé par l'intermédiaire du cobaye ont présenté : douze fois sur dix-huit animaux des lésions localisées au point d'inoculation (66,6 pour 100) ;

Dix fois de l'infection des ganglions régionaux scapulaires (55,5 pour 100) ;

Trois fois des lésions des autres ganglions (16,1 pour 100) ;

Deux fois des lésions pulmonaires très discrètes (11,1 pour 100) ;

Une fois des altérations suspectes de la rate (6,1 pour 100) ;

Le foie et les reins n'ont jamais été touchés.

L'inoculation des lésions prélevées sur les veaux a été positive dans 100 pour 100 des cas où elle a été faite chez le cobaye, et dans 60 pour 100 des cas seulement chez le lapin.

Par contre, comparativement, comme on était en droit de l'attendre, les *produits provenant de lésions de bovidés tuberculeux* ont provoqué chez les veaux, sous la peau desquels nous les avons inoculés, après passage par le cobaye, une infection tuberculeuse extrêmement sévère et étendue si on la compare aux résultats précédents.

Avec les douze produits différents examinés, douze fois les cobayes infectés ont eu une tuberculose généralisée (100 pour 100). Nos lapins ayant été décimés, il nous est impossible d'apporter un chiffre.

Douze fois les veaux ont montré, à la suite des inoculations, des lésions au point de l'injection et dans les ganglions scapulaires (100 pour 100), dix fois des lésions des autres ganglions (83,3 pour 100).

La tuberculose s'étendit onze fois au poumon (91,6 pour 100); sept fois à la glande hépatique (58,3 pour 100); deux fois à la rate (16,6 pour 100); une fois au rein (8,3 pour 100).

Ces résultats ne prouvent rien contre l'unité de la tuberculose humaine et bovine. Ils montrent seulement la variabilité des caractères pathogéniques du bacille de Koch et *l'adaptation plus particulière d'un bacille donné à*

exercer sa virulence dans les organismes semblables à celui dont il provient.

La *variabilité de la virulence pour le bœuf du bacille humain existe également pour le bacille d'origine bovine si on l'inocule à des bovidés.* Nous avons vu par exemple qu'un bacille provenant des lésions d'une vache tuberculeuse ne tuberculise pas le veau par la voie sous-cutanée au-delà du ganglion scapulaire. Les mêmes bacilles inoculés dans le sang produisent une tuberculose généralisée.

Même variabilité de la virulence avec les bacilles contenus dans les crachats de l'homme, et telle souche de ces bacilles qui ne donne que de minimes lésions locales ganglionnaires après insertion sous-cutanée provoque des lésions viscérales généralisées si on l'inocule dans le sang.

Cette variabilité ressort aussi nettement des inoculations comparatives d'un même bacille humain au cobaye et au lapin, le premier étant toujours infecté, et le second d'une façon moins régulière.

L'école bactériologique lyonnaise a depuis longtemps insisté sur ces faits. Rappelons que S. Arloing, avec ses élèves J. Courmont et Denis, a signalé des cas de tuberculoses pulmonaires de l'homme où les bacilles possédaient une virulence atténuée rendant impossible la tuberculisation du lapin à l'instar du virus scrofuleux ou des tuberculoses dites chirurgicales. Par la suite, en se reproduisant plusieurs fois dans l'organisme du cobaye, ces bacilles récupéraient une partie de leur virulence normale et s'exaltaient jusqu'à tuberculiser le lapin.

Cette importante série d'expériences ayant nécessité un matériel animal considérable, ainsi que de longues recherches bactériologiques et histologiques, a permis de mettre en lumière la *variabilité de la virulence des bacilles tuberculeux*, qui résulte aussi bien *de l'origine* humaine ou bovine du bacille et *de son adaptation* à une espèce animale que *de sa voie d'introduction* dans un organisme. Elle montre aussi la possibilité d'infecter des bovidés par la voie veineuse avec un bacille humain ou bovin peu envahissant par la voie sous-cutanée et confirme *l'unité de germe des tuberculoses humaine et animale.*

La variabilité de la virulence fournit l'explication de faits d'apparence négative qui ont pu conduire à la notion erronée de la dualité.

L'unité de la tuberculose humaine et de la tuberculose animale à bacilles

de Koch doit être sans cesse présente à l'esprit du médecin et lui inspirer les *mesures d'hygiène et de prophylaxie* à prendre contre le virus tuberculeux partout où il est et d'où qu'il vienne.

Dans la propagation de la tuberculose humaine, la contagion d'homme à homme est prédominante, évidente et incontestée ; il faut donc la combattre avec la plus grande énergie. Si le rôle de l'animal est moins important, il n'existe aucune raison scientifique susceptible de faire volontairement négliger les précautions contre le danger dérivant de la tuberculose animale et bovine, particulièrement en ce qui concerne la protection de la première enfance et les mesures de surveillance de l'allaitement artificiel.

III. — VACCINATION ANTITUBERCULEUSE

Sur la vaccination antituberculeuse des bovidés. — Méthode de S. Arloing — Recherches expérimentales. — Technique. — Résultats pratiques.

I. — *Rapports à la Caisse des Recherches scientifiques*, 1911, 1912, 1913.
II. — *Société d'Agriculture et Société des Vétérinaires du Cher*, juillet 1911.
III. — *Congrès de l'Association française pour l'Avancement des Sciences*, Tunis, mars 1913.
IV. — *Journal de Médecine vétérinaire de Lyon*, octobre 1913.
V. — *Société de Pathologie comparée*, décembre 1913.
VI. — *Société des Sciences vétérinaires de Lyon*, 1914.

Nous avons poursuivi depuis 1911 les travaux du professeur S. Arloing sur la vaccination antituberculeuse des bovidés à la genèse et au développement de laquelle nous étions mêlé du fait d'une collaboration journalière.

Rappelons brièvement les *bases* et la caractéristique du procédé vaccinal de S. Arloing. Il consiste à inoculer aux jeunes bovidés sous la peau ou mieux dans le sang une certaine dose de *bacilles bovins modifiés par la culture homogène en bouillon*, transformés ainsi en une race fixe de bacilles de virulence atténuée, transmissibles par génération et produisant une sorte de septicémie tuberculeuse curable, sans édification dans les organes de lésions folliculaires, guérissant sans séquelles, non récidivante et immunisante.

On connaît les effets pathogènes sur le lapin et le cobaye de l'infection par le bacille tuberculeux homogène aboutissant à un état septicémique particulier

rappelant la typho-bacillose de Landouzy de l'homme. Cette maladie mortelle chez ces deux espèces animales, avec éclosion de lésions discrètes parenchymateuses (rate, foie, poumon) du type qualifié inflammatoire, *guérit* et *devient immunisante*, si l'inoculation est faite dans le sang d'une espèce plus résistante (veau, chèvre).

Ces souches vaccinales, ainsi que le montre l'expérience sur le singe, sont *sans danger pour l'homme*, opérateur ou consommateur du lait d'animaux vaccinés.

L'immunisation est réalisée dans la *pratique* par *deux injections intraveineuses* de 1/2 centimètre cube et de 3/4 de centimètre cube, séparées par un intervalle de trois mois à trois mois et demi.

Les suites opératoires sont nulles, mais il faut remarquer que la *vaccination* est *exclusivement préventive*.

Elle doit donc s'adresser pour donner ses pleins effets à des jeunes bovins indemnes de tuberculose, ne réagissant donc pas à la tuberculine, et peut être faite dès les premières semaines de la vie. Nous avons vacciné des animaux âgés de quinze jours sans aucun inconvénient.

Abandonnant l'expérimentation pure, nons avons créé ou développé des foyers agricoles de vaccination. Nous en citerons dans le Nord, la Vienne, l'Allier, le Puy-de-Dôme, la Loire, le Cher, la Saône-et-Loire, ainsi que des centres très importants à Madagascar ou dans la Régence de Tunis.

Des tentatives de modification dans la préparation du vaccin ou dans la technique vaccinale (vaccination mixte par plusieurs voies, sanguine, digestive ou hypodermique) ne nous ont pas paru donner des résultats supérieurs au procédé primitif de S. Arloing.

Les *résultats* obtenus sont venus confirmer ceux annoncés par S. Arloing, d'après lesquels 75 pour 100 des bovins vaccinés étaient immunisés contre une tuberculisation ultérieure, 50 pour 100 d'une façon complète, 25 pour 100 partiellement, alors que 90,8 pour 100 des témoins étaient infectés.

Nos pourcentages ont été aussi brillants puisque, dans la grande expérience de vaccination du Val-d'Yèvre, près de Bourges, exécutée par les soins de la Société vétérinaire et de la Société d'Agriculture du Cher, *76,92 pour 100 des vaccinés ont résisté à l'infection spontanée dans des*

étables dont les bovins comptaient, chiffre fantastique, 81 pour 100 de tuberculeux. Les succès de la vaccination s'élèvent suivant les milieux agricoles à 87 et 92 pour 100 dans les exploitations comptant 15 à 20 pour 100 d'animaux tuberculeux parmi le troupeau.

La vaccination confère aux animaux une immunité de dix-huit mois en moyenne. On peut la renforcer par une nouvelle injection sous-cutanée ou intraveineuse de 1 ou de 2 centimètres cubes de vaccin.

Nous retrouvons pour la durée de l'immunité un délai moyen qui s'observe dans la plupart des vaccinations anti-infectieuses, en particulier dans la vaccination anti-typho-paratyphique de l'homme.

Signalons maintenant un ordre de phénomènes qui relève des *réactions générales d'immunité* et qui se rencontre aussi bien dans l'espèce humaine que chez les animaux. Nous voulons parler des réactions humorales agglutinantes (pouvoir opsonique, etc.) et de la sensibilité anaphylactique aux poisons microbiens qui font partie du cortège normal des suites des vaccinations.

Le pouvoir agglutinant du sang de l'homme à la suite de la vaccination anti-typhique ne ferait-il pas croire, en l'absence de la fiche de vaccination, que le sujet vient d'être atteint d'une fièvre typhoïde ou paratyphoïde, alors qu'au contraire, il est protégé contre elles. De même, à la suite de la vaccination anti-tuberculeuse, outre l'*élévation du pouvoir agglutinant bacillaire* de leur sérum, les bovidés qui antérieurement étaient insensibles à la *tuberculine*, réagissent à l'injection sous-cutanée de tuberculine. L'intradermo ou la cutiréaction, très souvent employées, ne sont suivies d'aucune réaction.

La sous-cutiréaction qui provoque une température de 1 degré environ dans les premiers jours après la vaccination, ne donne plus, six mois après, que des élévations de 0°,5 à 0°,8 et après un an, elle est nulle ou atteint à peine 0°,3.

Cette sensibilité post-vaccinale serait sans aucun inconvénient si, pour le moment, la police sanitaire vétérinaire et les échanges commerciaux n'utilisaient comme moyen de révélation de la tuberculose l'injection de tuberculine. La création d'un *certificat de vaccination* délivré par les autorités vétérinaires compétentes doit marcher de pair avec l'extension de la pratique de la vaccination. La préservation de 75 o/o du cheptel contre l'infection tuberculeuse diminuerait d'autant par l'abaissement du taux de la tuberculose bovine les chances de tuberculisation de l'enfant et de l'homme adulte.

IV. — FIÈVRE APHTEUSE

Transmission de la fièvre aphteuse des animaux à l'homme.

Société des Sciences vétérinaires de Lyon, novembre 1913.

Bien que de toute évidence, la transmission de la fièvre aphteuse des animaux à l'homme existe de façon certaine, on rencontre, malgré les enquêtes les plus minutieuses, de très grandes difficultés pour établir entre les manifestations animales et humaines des relations étiologiques nettes et préciser les voies de contamination.

Au point de vue pratique, il convient de noter la rareté de l'infection de l'homme par le lait provenant du bétail aphteux, car, étant donné la fréquence et l'extension de cette épizootie, les cas typiques d'éruption aphteuse avec fièvre chez l'homme sont exceptionnels. On ne peut en réunir au total qu'une quarantaine d'observations publiées.

Aux formes cliniques caractéristiques localisées à la muqueuse bucco-nasale, on devrait ajouter comme étant de même nature, certaines manifestations aphteuses discrètes, banales en apparence, non fébriles, qui souvent atteignent l'homme séjournant dans les régions dont le cheptel est infecté.

L'union des deux médecines ne peut qu'être profitable à la solution de ce problème de pathologie comparée.

V. — ENTÉRITE HYPERTROPHIANTE DU BŒUF

Recherches étiologiques, anatomo-pathologiques et bactériologiques sur l'entérite diarrhéïque hypertrophiante chronique des bovidés.

Rapport à la Caisse des Recherches scientifiques, 1911, 1912 et 1913.

L'entérite chronique hypertrophiante des bovidés est une maladie particulièrement étudiée par Johne, sévissant à l'état enzootique dans certaines régions agricoles de la France et de l'Europe où elle provoque des pertes considérables sur les animaux qui succombent à une cachexie progressive. La nature de cette infection a donné lieu à de nombreuses hypothèses ; celle

lui attribuant une étiologie tuberculeuse l'a fait entrer dans le cadre de nos recherches de pathologie comparée sur la bacillose.

Ce qui rend le problème complexe, c'est qu'à côté des cas de diarrhée chronique hypertrophiante pure, on observe des animaux présentant à l'autopsie non seulement de l'entérite, mais encore une tuberculose viscérales caractéristique. Y a-t-il là une simple coexistence de deux maladies différentes par leur essence ou unité de nature ; l'entérite n'est-elle qu'une manifestation d'une tuberculose protéiforme ? C'est ce que nous avons recherché dans une longue série d'expériences.

Les bovins entéritiques ont été *tuberculinés* en grand nombre et avec des tuberculines diverses (humaine, bovine, aviaire) par M. Eloire, médecin vétérinaire exerçant dans une région du Nord où la maladie est très répandue.

Le nombre des animaux ayant réagi positivement a été très important.

Nous avons rapproché ces résultats de ceux fournis par la *séro-agglutination* sur les cultures homogènes de bacilles de Koch, humains et bovins, avec le sang des entéritiques. Ces essais ont montré des discordances entre les deux ordres de réactions. Celle à la tuberculine manque ou est très légère alors que le taux d'agglutination du sérum s'élève à 1/100ᵉ ou à 1/150ᵉ.

Bien qu'il ait paru un instant que les bovidés vaccinés contre la tuberculose bovine par le procédé de S. Arloing fussent plus résistants à la contagion entéritique, nous n'avons pu avoir la preuve de l'*étiologie* tuberculeuse de cette infection. L'*anatomie pathologique* des lésions intestinales et ganglionnaires dans les cas purs de toute association clinique de tuberculose ne nous a pas conduit à d'autres notions que celles acquises aujourd'hui par d'autres observateurs.

Comme à eux, la *bactériologie* nous a montré, dans les matières fécales des malades et dans les coupes des lésions, des *bacilles acido-alcoolo-résistants* semblables par leur morphologie et leurs groupements à ceux précédemment décrits. Nous en avons poussé l'étude.

Après inoculation sous la peau de la cuisse de cinq gouttes d'une très faible dilution du liquide intestinal, le cobaye succomba en dix jours et présenta un volumineux ulcère local, ainsi que les lésions suivantes : légère adénite inguinale suppurée ; rate volumineuse et parsemée de petites masses tuberculi-

formes, jaunâtres, s'énucléant aisément ; lésions analogues dans le foie et le poumon.

L'inoculation sous-cutanée de fragments d'organes de cobaye infecté, l'injection des cultures dont nous allons parler ou leur ingestion amenèrent chez le cobaye la mort rapide avec cachexie extrême du sujet en sept à dix jours et reproduisirent constamment le même type anatomo-pathologique.

Au point de vue bactériologique, l'examen direct n'a permis que très rarement de constater la présence de microbes dans les frottis. On trouva après coloration prolongée à la thionine ou au Ziehl une chaînette de coccis dans la rate d'un cobaye et quelques figures cocciformes dans le pus ganglionnaire.

Par l'ensemencement en bouillon du sang du cœur ou des lésions spléniques ou ganglionnaires, nous avons obtenu un microbe assez particulier qu'on peut ainsi décrire : diplococcobacille immobile, en forme de huit, disposé en chaînettes de huit ou dix éléments diplococciques ; grains constitutifs inégaux avec zone claire centrale se colorant difficilement par le violet, mieux par le Ziehl, mieux encore par la thionine phéniquée.

Cultures : bouillon ordinaire ; culture sans odeur, abondante, rapide, avec voile brunâtre, se sédimentant au troisième jour ; microbe légèrement anaérobie facultatif ; ne coagule pas le lait, mais le grumelle ; fait virer légèrement le bouillon lactosé, puis caméléonnage ; en bouillon ascite, culture grumeleuse sans voile. Sur gélose : colonies grasses, arrondies, peu adhérentes au support nutritif ; pousse mal sur sérum gélifié ; décolore la gélose lactée tournesolée en absorbant la matière colorante, détruit l'hémoglobine de la gélose sanglante. Sur pomme de terre, culture pelliculaire et vernissée peu abondante.

Léger pléomorphisme suivant l'âge et les milieux, tendance à la forme bacillaire.

L'inoculation de ces cultures au cobaye reproduit la maladie et par la voie sanguine tue le lapin en donnant de l'hypertrophie splénique, un foie bigarré et volumineux, des reins congestionnés, des poumons légèrement ecchymotiques, un cœur mou en diastole avec épanchement péricardique.

Le sang des sujets infectés fixe le complément sur la culture en bouillon.

A un examen superficiel des faits, on pouvait croire avoir isolé un agent capable de provoquer une pseudo-tuberculose strepto-coccobacillaire.

Mais l'étude macroscopique plus attentive des lésions éloignait de cette interprétation que ruinait entièrement l'*examen histologique*.

Le microscope montra, en effet, essentiellement dans le tissu des organes, un grand nombre de petits abcès miliaires à des stades divers, en particulier dans la rate et les ganglions, où ils s'accompagnaient d'une réaction du réticulum de l'organe et d'une prolifération des grandes cellules de ce réticulum.

L'agent pathogène que nous avons rencontré n'a vraisemblablement aucune relation avec l'entérite des bovidés. Nous n'avons pu l'identifier autrement; toutefois sa morphologie le rapproche de celle du coccobacille décrit par M. P. Courmont, dans un cas de tuberculose strepto-bacillaire.

VI. — HÉMATURIE ENZOOTIQUE

Sur l'hématurie enzootique du bœuf. Etude étiologique et anatomo-pathologique.
Rapport à la Caisse des Recherches scientifiques, 1911.

Nous avons été amené à continuer les recherches entreprises par S. Arloing sur cette enzootie sévissant sur des bovidés de la région du Centre de la France. S. Arloing n'avait pu isoler de l'urine hématique aucun agent spécifique, et, chose curieuse, avait échoué dans ses tentatives de contamination de bovins jeunes ou adultes par l'ingestion d'urine sanglante ou de fourrage souillé par le produit.

Nous n'avons pu éclaircir davantage la question de l'origine parasitaire (microbe ou protozoaire) ou toxique de l'hématurie enzootique, malgré l'étude minutieuse des lésions des animaux infectés que nous avons faite en soumettant nos constatations aux avis spécialisés de MM. Marotel et Gauthier.

L'*intégrité des reins et des voies urinaires supérieures et inférieures* est complète. Seule la *vessie* est le siège de *lésions* qu'on peut décrire à *trois stades évolutifs*.

A un premier stade se voit un piqueté hémorragique de la muqueuse. Le second se caractérise par de gros éléments surélevés de teinte vineuse, constitués par la transformation du chorion muqueux en un tissu érectile

dont les capillaires quasi embryonnaires sont à peine voilés par l'épithélium vésical. Survient enfin un troisième stade régressif de ces lésions qui revêtent alors l'aspect de bourgeons blancs polypoïdes dus à une prolifération abondante du tissu conjonctif qui étouffe le tissu caverneux.

Cet élément éruptif du chorion muqueux à disposition caverneuse résume la lésion essentielle de la maladie dont la nature bactérienne ou parasitaire reste encore indéterminée.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

L'agglutination du bacille de Koch par un sérum spécifique s'accompagne-t-elle d'une action bsctériolytique et bactéricide?
Société de Biologie, 29 juillet 1899.

Essaie d'immunisstion expérimentale contre le bacille de Lœffler et ses toxines psr l'ingestion de eérum antidiphtérique (En collaboration avec M. J. Nicolas.)
Société de Biologie, 21 octobre 1899.
Journal de Physiologie et de Pathologie générale, n° 1, janvier 1900.

Influence de divers milieux nutritifs sur la végétabilité et la virulence du bacille de Lœffler. (En collaboration avec M. J. Nicolas.)
Société de Biologie, 23 décembre 1899.
Province médicale, 23 décembre 1899.

Traumatisme de l'orbite gauche par coup de fourche. — Méningite à droite. — Mort.
Société de Chirurgie de Lyon, 22 mars 1900.

Influence de l'oxygène eous preesion sur le bacille de Koch en culturee liquides.
Société de Biologie, 24 mars 1900.

Action de l'air ozonisé eur le bacille de la tuberculose. (En collaboration avec M. Bordier.)
Congrès pour l'Avancement des Sciences, Paris, 1900.
Archives d'Electricité Médicale, janvier et février 1901.

Rhumatisme polyarticulsire eubaigu. — Mort avec complications pleuro-pulmonaires. — Péricardite généralisée non soupçonnée.
Société des Sciences médicales de Lyon, 14 novembre 1901.

Ectasie de ls orosse aortique. — Compression du récurrent et de la bronche gauche. — Mort subite par rupture dans le péricarde.
Société des Sciences médicales de Lyon, 5 décembre 1900.

Etude cytologique sur lee pleurésies diphtériques expérimentalee (En collaboration avec M. le professeur J. Courmont.)

Société de Biologie, 12 janvier 1901.

Propriétés cbimiotaxiques du sérum immunisant contre le charbon symptomatique et leur neutralisation par l'acide lactique.

Société de Biologie, 8 juin 1901.

Sur les propriétés cbimiotaxiques d'un sérum antituberculineux. (En collaboration avec M. le Dr F. de Gebhardt.)

Société de Biologie, 8 juin 1901.

Des variations dane la rapidité de la coagulation du sang.

Société de Biologie, 22 juin 1901.

Influence du eérum antituberculineux sur la virulence du bacille de Kocb.

Société de Biologie, 13 juillet 1901.

Action favorissnte du sérum antituberculineux vis-à-vis de l'infection par le bacille de Koch en cultures liquides atténuées.

Société de Biologie, 2 novembre 1901.

Hémiplégie gaucbe complète de cause inconnue, plus marquée aux membres, moins accusée à la face. — Exagération des réflexes, trépidation épileptoïde du membre supérieur.

Société des Sciences médicales de Lyon, 20 novembre 1901.

Action favorisante du sérum antituberculineux, introduit par la voie sanguine ou conjonctive, sur l'infection par des cultures homogènes du bacille de Kocb.

Société de Biologie, 7 décembre 1901.

Influence de la Mucine sur le bacille de Lœffler et sur ea toxine.

Société des Sciences médicales de Lyon, 4 décembre 1901.
Société de Biologie, 21 décembre 1901.

Péritonite tuberculeuse avec pouesée eubaiguë ayant simulé une appendicite. Laparotomie. — Mort.

In *Thèse de Sotty*, Lyon 1901.

Action de la Mucine sur les microbes aérobies et anaérobies.

Société des Sciences médicales de Lyon, 19 février 1902.
Société de Biologie, 15 mars 1902.

Contribution à la thèse de M. Sotty : **Etude eur la Péritonite tuberculeuse simulant l'appendicite**, Lyon, 1901.

Cirrhose tuberculeuse graisseuse hypertrophique. — Augmentation de volume du foie datant de quatre ans. — Tuberculose pulmonaire discrète de date récente.

Société des Sciences médicales de Lyon, 5 mars 1902.

Cytologie des pleurésies. (En collaboration avec M. le professeur J. Courmont.)

Société médicale des Hôpitaux de Lyon, 7 mars 1902.

Pouvoir bactéricide et antitoxique de la mucine.

Journal de Physiologie et de Pathologie générale, mars 1902.

La vaccination au lit du malade et le vaccin lyonnais. (En collaboration avec M. le professeur J. Courmont.)

Société médicale des Hôpitaux de Lyon, 11 avril 1902.

Méningite aiguë au cours d'une broncho-pneumonie. — Nature tuberculeuse révélée par la cytologie, la cryoscopie, le séro-diagnostic, la présence du bacille de Koch. (En collaboration avec M. J. Nicolas.)

Société médicale des Hôpitaux de Lyon, 11 avril 1902.

Névralgie faciale d'origine syphilitique. — Guérison par le traitement mercuriel.
Société médicale des Hôpitaux de Lyon, 9 mai 1902.

Rétrécissement congénital de l'isthme de l'aorte (radiographies et tracés.)

Société médicale des Hôpitaux de Lyon, 16 mai 1902.

Pouvoir chimiotaxique de divers sérums se rattachant à la tuberculose.
Société de Biologie, 17 mai 1902.

Contribution à la thèse de M. Troude : **Etude expérimentale de l'action bactériologique de l'ozone,** Lyon, 1902.

Rapport entre l'action chimiotaxique de certains sérums antitoxiques se rapportant à la tuberculose et leur pouvoir agglutinant sur le bacille de Koch.
Société de Biologie, 6 décembre 1902.

Des ulcérations tuberculeuses de l'estomac (Etude clinique, expérimentale et anatomo-pathologique).

Thèse de Lyon, 1902, Asselin et Houzeau, éditeurs, Paris, 1903.

Résultats anatomiques éloignés de l'operation de Bottini.

Archives provinciales de Chirurgie, t. XII, n° 2, 1er février 1903.

Action exercée par l'ozone sur le bacille diphtérique et sur sa toxine. (En collaboration avec M. Troude.)

Société médicale des Hôpitaux de Lyon, 3 février 1903.
Archives d'Electricité médicale, 15 février 1903.

Sur l'infection tuberculeuse du chien par les voies digestives.

Société de Biologie, 4 avril 1903.

Trois nouveaux cas d'ulcérations tuberculeuses de la caillette recueillie chez la vache.

Société des Sciences vétérinaires de Lyon, 25 octobre 1903.

Endopéricardite infectieuse chez une femme enceinte traitée par le collargol. Guérison. (En collaboration avec M. St. Bonnamour.)

Société médicale des Hôpitaux de Lyon, 27 octobre 1903.

Etude graphique de la toxicité des émulsions de bacilles de Koch et de la tuberculine sur des sujets tuberculeux.

Société de Biologie, 12 décembre 1903.

Le sérum antituberculineux exerce-t-il une influence sur la marche de la température au cours de la tuberculose expérimentale?

Société de Biologie, 19 novembre 1904.

Influence de la splénectomie sur la marche de l'infection par les bacilles de la tuberculose en cultures homogènes.

Société de Biologie, 12 décembre 1904.

Influence de la splénectomie sur l'inoculation dans le péritoine de bacilles tuberculeux en cultures homogénes.

Société de Biologie, février 1905.

L'immunisation antituberculeuse.

Rapport présenté à la XIIe Section (Sciences médicales) du Congrès de l'Association française pour l'Avancement des Sciences, Lyon, 2-7 août 1906.

Le dispensaire antituberculeux de Lyon. (En collaboration avec MM. Lesieur et André.)

Congrès de l'Alliance d'hygiène sociale, Lyon, 13-16 mai 1907.

Sur la réaction cutanee à la tuberculine.

Société médicale des Hôpitaux de Lyon, 18 juin 1907.

Sur la réaction cutanée provoquée par diverses tuberculines et par le sérum d'homme tuberculeux.

Société de Biologie, 29 juin 1907.

Sur la réaction cutanée à la tuberculine.

Société de Biologie, 27 juillet 1907.

Contribution à la thèse de M. Debombourg : **L'ophtalmo-réaction à la tuberculine en clinique humaine**, Lyon, 1907.

Contribution à la thèse de M. Maupin : **Etiologie et pathogénie des troubles cardiaques au coure de la fièvre typhoïde. — Quelques recherchee cliniques et expérimentales**, Lyon, 1907.

L'ophtalmo-réaction à la tuberculine. — Ses modalitée. — Phénomènee concomitants. — Emploi de l'adrénaline au cours des symptômes congestifs de la réaction. — Essai parallèle avec la séro-réaction. (En collaboration avec M. F. Dumarest.)

Province médicale, n° 41, 12 octobre 1907.

Discussion sur l'ophtalmo-réaction à la tuberculine.

Société médicale des Hôpitaux de Lyon, 12 novembre 1907.

Réaction cutanée à la tuberculiue dans la tuberculose expérimentale.

Société de Biologie, 23 novembre 1907.

Ophtalmo-réaction à la tuberculine au cours de la syphilis.

Société médicale des Hôpitaux de Lyon, 3 décembre 1907.

Etude comparative eur l'ophtalmo-réactiou à la tuberculine et la séro-réaction agglutinante bacillaire. (En collaboration avec M. G. Desombourg.)

Mémoire in *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, 15 janvier 1908.

Sur le mécanisme de l'oculo-réaction à la tuberculine. — L'oculo-réaction estelle spécifique?

Société de Biologie, 25 janvier 1908.

Nouvellee considérations sur le mécanisme et la valeur epécifique de l'oculo-réaction à la tuberculine.

Société de Biologie, 2 mai 1908.

Etude des propriétés humoralee dane un cas de pleurésie tuberculeuee mortelle : polynucléose anormale; séro-pronostic défavorable. (En collaboration avec MM. P. Courmont et A. Cade.)

Société médicale des Hôpitaux de Lyon, 9 juin 1908.

Contribution à la thèse de M. de Lagoanère : **Eesai eur la myocardite typhique**, Lyon, 1908.

Oculo-réaction et tuberculino-thérapie.

Société médicale des Hôpitaux de Lyon, 23 juin 1908.

Comparaison de la cuti-réaction, de l'oculo-réaction et de la séro-réaction baoillaire dans quelques dermatoses (lupus, psoriasis). (En collaboration avec MM. J. Nicolas et P. Gauthier.)

Société médicale des Hôpitaux de Lyon, 30 juin 1908.

Contribution expérimentale à la pathogénie de l'albuminurie prétuberculeuse. (En collaboration avec M. le professeur J. Teissier.)

Congrès de l'Association française pour l'Avancement des Sciences, Clermont-Ferrand, août 1908.

Recherches expérimentales sur les troubles cardiaques au cours de la fièvre typhoïde.

Xe Congrès français de Médecine interne, Genève, septembre 1908.

Sur l'oculo-réaction à la tuberculine. — Recherches d'ensemble présentées au VIe Congrès international de la tuberculose, sections I et II, Washington, 28 septembre-5 octobre 1908.

Résultats cliniques obtenus par l'emploi des corps gras chez les diabétiques.

Société de Biologie, 14 novembre 1908.

Recherches histologiques expérimentales sur la myocardite typhique. (En collaboration avec MM. Rieux et de Lagoanère.)

Société de Biologie, 17 décembre 1908.

Troubles cardiaques produits par la toxine typhique pure ou combinée à d'autres toxines microbiennes. (En collaboration avec M. de Lagoanère.)

Société de Biologie, 9 janvier 1909.

Rôle des infections associées dans la production des manifestations cardiaques de la fièvre typhoïde. (En collaboration avec MM. Rieux et de Lagoanère.)

Province médicale, 16 janvier 1909.

Sur les accidents aigus survenant au cours du traitement sérothérapique antituberculeux (Anaphylaxie sérique). (En collaboration avec M. F. Dumarest.)

Société d'Etudes scientifiques de la tuberculose, 11 mars 1909.

Comparaison de l'oculo-réaction et de la séro-réaction bacillaire chez les vieillarde. (En collaboration avec MM. P. Courmont et Bérard.)

Société médicale des Hôpitaux de Lyon, 11 mai 1909.

Statistiques concernant la séro-réaction agglutinante tuberculeuse, l'ophtalmo-réaction et l'intradermo-réaction à la tuberculine.

Province médicale, n° 34, p. 349, 21 août 1909.

Variations du pouvoir chimiotactique en rapport avec la virulence du bacille tuberculeux. (En collaboration avec M. H. Gimbert.)

Volume jubilaire de M. le professeur J. Teissier, décembre 1909, et *Société de Biologie*, 15 janvier 1910.

Sur quelques particularités bématologiques dans la tuberculose pulmonaire (la « figure du sang d'Arneth »). (En collaboration avec M. Maurice Genty.)

Volume jubilaire de M. le professeur J. Teissier, décembre 1909, et *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, t. XII, n° 2, p. 136, 15 mars 1910.

Sur quelques css de tuberculose pulmonaire trsitée par le sérum de Marmorek.

Société médicale des Hôpitaux de Lyon, 21 décembre 1909.

Dee rapports entre la virulence et le pouvoir chimiotsotique du bacille tuberculeux. (En collaboration avec M. H. Gimbert.)

Société médicale des Hôpitaux de Lyon, 18 janvier 1910.

Analyses diversee, in *Province Médicale*, depuis 1907.

Réinoculation de la tuberculose au cobaye. — Conditions qui modifient ou troublent le réeultat des expériencee. (En collaboration avec M. André Dufourt.)

Société de Biologie, 26 février 1910.

Thérapeutique spécifique de la tuberculose. — Bactériolysine. — Vsccination antituberculeuse.

Leçon du professeur E. Maragliano, recueillie à la Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Lyon, et publiée dans la *Province médicale*, 26 février 1910.

Variatione du nombre dee leucocytee neutrophilee dans la tuberculose pulmonaire. (En collaboration avec M. Maurice Genty.)

Société médicale des Hôpitaux de Lyon, 8 mars 1910.

Evolution de l'infection tuberculeuse expérimentale par le bacille de Kocb en culture bomogène chez lee msmmifères, les oiseaux et les vertébrés à sang froid.

Société de Biologie, 23 avril 1910.

Etude bistologique des lésione tuberculeuses expérimentalee produites par le bacille de Kocb en culture homogène cbez lee mammifères, les oiseaux et les vertébrée à sang froid. (En collaboration avec M. Stazzi.)

Société de Biologie, 14 mai 1910.

Analysee diverses, in *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, de 1900 à 1911.

Contribution à la thèse de M. Gabrielle : **Tuberculines et tuberculinothérapie dane le traitement de la tuberculose pulmonaire,** Lyon, 1910.

Etude critique eur la séro-agglutination bacillaire et l'oculo-réaction à la tuberculine dane la tuberculose.

Mémoire in *Volume Jubilaire* offert au Dr Philip, d'Edimbourg, 1910.

Sur la tuberculinothérapie et la sérothérapie antituberculineuse.

Congrès français de médecine, 11e session, Paris 1910.

Quelques considérations cliniques et expérimentales sur les propriétée du sérum antituberculineux.

Journal médical français, 15 octobre 1910.

De l'influence de l'anémie sur l'installation des lésions tuberculeuses. (En collaboration avec S. Arloing et J. Chattot.)

Académie des Sciences, 29 mai 1911.

Réflexions sur le mode d'action du régime gras dans le diabéte.

Mémoire, in *N° jubilaire de la Revue de Médecine de M. le professeur Lépine*, octobre 1911.

Sur les colorations de Ziehl, de Much et de Spengler et sur le procédé à l'antiformine pour la recherche du hacille tuberculeux. (En collaboration avec M. Melech.)

Communication au XIIe Congrès français de Médecine, Lyon, 22-25 octobre 1911.

Oheervations relatives à la formule sanguine neutrophile chez les tuberculeux. (En collaboration avec M. Brissaud.)

Communication au XIIe Congrès français de Médecine, Lyon, 22-25 octobre 1911.

La tuberculose au XIIe Congrès français de Médecine.

La Tuberculose, Milan, novembre 1911.

Contribution à la thèse de M. Vallerix : **Etude du régime des corps gras dane le traitement du diabète sucré**, Lyon, 1911.

Des relations de la tuberculose humaine et de la tuberculose hovine. — Variabilité de la virulence du hacille de Koch. — Unité de la tuberculose humaine et de la tuberculose bovine. (En collaboration avec le professeur S. Arloing.)

Xe Conférence internationale contre la tuberculose, Rome, 10-13 avril 1912.
Journal de Médecine vétérinaire, 30 juin 1912, t. LXIII, p. 321.

La thérapeutique des maladies tuberculeuses au moyen des sérums spécifiques. (En collaboration avec M. le professeur J. Teissier.)

Rapport au VIIe Congrès international contre la tuberculose, Rome, avril 1912; *Province médicale*, 23 mars 1912; résumé, in *Lyon médical*, n° 23, 9 juin 1912.

Lee médicatione spécifiques dans la tuberculose. — Sérothérapie. — Tuberculinothérapie. — Vaccination.

Deux leçons, in *Progrès médical*, 20 avril, 11 mai 1912.

Le mouvement biologique lyonnais.
Bulletin médical, 8 juin 1912.

Relations de la diphtérie aviaire et de la diphtérie humaine.
Rapport au Ier Congrès international de Pathologie comparée, Paris, 17-23 octobre 1912.
Société de Médecine vétérinaire de Lyon, février 1913.

Contribution à la thèse de M. E. Brissaud : **Etude sur la figure neutrophile sanguine d'Arneth**, Lyon, mai 1912.

Contribution à la thèse de M. E. Dumousseau : **Etude sur la diphtérie aviaire et sa contagiosité pour l'homme**, Lyon, juillet 1912.

Anatomie pathologique des lésions de la diphtérie aviaire.
Société de Biologie, 1er mars 1913.

Interprétation clinique de la figure neutrophile sanguine d'Arneth dans la tuberculose pulmonaire. — Sa signification pronostique. (En collaboration avec M. Brissaud.)
Société d'Etudes scientifiques de la tuberculose, mars 1913.

Sur la vaccination antituberculeuse des bovidés. — Bases de la méthode de S. Arloing. — Technique. — Résultats.
Congrès de l'Association française pour l'Avancement des Sciences, Tunis, avril 1913.
Journal de Médecine vétérinaire de Lyon, 31 octobre 1913.

Coloration du bacille de Koch par le Ziehl-formol (méthode de C. Biot). (En collaboration avec M. R. Biot.)
Société médicale des Hôpitaux de Lyon, 2 décembre 1913.
Société de Biologie, 12 juin 1913.

Les techniques bactériologiques, biologiques et vaccinothérapiques de Wright. (En collaboration avec M. R. Biot.)
Bulletin médical, 6 décembre 1913.

Contribution à la thèse de M. Hugot : **Etude sur la transmission de la fièvre aphteuse des animaux à l'homme**, novembre 1913.

Anticorps et antigènes divers du sérum des tuberculeux. — Intérêt de leur recherche (En collaboration avec M. R. Biot.)
Société de Biologie, 7 mars 1914.

Recherche du bacille de Koch dans les tissus par la coloration au Ziehl-formol (méthode de C. Biot). (En collaboration avec MM. R. Bretton et J.-F. Martin.)
Société d'Etudes scientifiques de la tuberculose, février 1914.
Société médicale des Hôpitaux de Lyon, 17 mars 1914.

Recherche des antigènes et des anticorps dans l'urine des tuberculeux par la méthode de fixation du complément. (En collaboration avec M. R. Biot.)

Société de Biologie, 28 mars 1914.

Le dispensaire antituberculeux de Lyon. (En collaboration avec MM. André et Lucien Thévenot.)

Rapport au Congrès d'Alliance d'Hygiène sociale, Lyon, 15-17 juin 1914.

Fracture de l'humérus par balle ayant occasionné des paralysies musculaires par lesions nerveuses dans le membre correspondant avec paralysie du plexus brachial du côté opposé. — Persistance d'une paralysie radiale des deux avant-bras. (En collaboration avec M. Mouisset.)

Société médico-chirurgicale militaire de la XIVe Région, 24 août 1915.

Contribution à la thèse de M. Albert Vigné : **De la valeur thérapeutique du travail musculaire systématisé en tuberculose pulmonaire. — Contribution à l'étude clinique et expérimentale de la cure de travail**, Lyon, 1915.

Deux cas de paralysie de la langue par blessure de guerre. (En collaboration avec M. Mouisset.)

Société médico-chirurgicale militaire de la XIVe Région, 7 décembre 1915.

Plaie perforante par balle. — Séton thoraco abdominal avec hernie épiploıque sans blessure grave des organes internes. (En collaboration avec M. Mouisset.)

Société médico-chirurgicale militaire de la XIVe Région, 7 décembre 1915.

Remarques sur les applications du pneumothorax artificiel au traitement de la tuberculose pulmonaire.

Société médico-chirurgicale militaire de la XIVe Région, 17 novembre 1917.

Blessure du flanc gauche par éclat de grenade avec lésion du poumon. Pneumothorax, déchirure de la rate; splénectomie. (En collaboration avec M. Mouisset.)

Société médico-chirurgicale militaire de la XIVe Région, février 1918.

Contribution à la thèse de M. Euthymiou : **Etude sur la tuberculose pulmonaire post-traumatique**, Lyon, juillet 1918.

Modes de propagation et de protection contre la tuberculose. — La phobie de la tuberculoee. (Articles d'éducation populaire.)

Presse départementale de l'Ain, 1918.

Bleseure par balle de revolvsr. — Fracture de l'atlas. — Syndrôme de Brown-Séquard. (En collaboration avec M. Mouissat.)

Société médico-chirurgicale militaire de la XIVe Région, 23 février 1918.

Vaccinatione et revaccinatione varioliques au coure de l'épidémie de variole de Lyon et de la région lyonnaiee de novembre 1917 et Rapporte divere.

Commission sanitaire de l'arrondissement de Lyon, mars 1918.

Modifications hématologiques après la splénectomie chez l'homme.

Société de Biologie, 9 mars 1918.

Remarques sur l'emploi du sérum sec antidiphtérique dans la prophylaxie de la diphtérie.

Société médico-chirurgicale militaire de la XIVe Région, 23 novembre 1918.

Tuberculose pulmonaire traumatique.

Société médicale des Hôpitaux de Lyon, 25 mars 1919.

Sur la coexistence clinique de la fièvre typhoïde et de la diphtérie.

Société médicale des Hôpitaux de Lyon, 25 mars 1919.

Sur la déclaration obligatoire de la tuberculoee.

Société médicale des Hôpitaux de Lyon, 1er avril 1919.

Effets expérimentaux de l'extrait de eafran eur l'organieme animal. (En collaboration avec M. Maignon.)

Société médicale des Hôpitaux de Lyon, 6 mai 1919.
Société de Biologie, 24 mai 1919.

Accidents anaphylactiques consécutifs à l'emploi thérapeutique des sérums.

Société médicale des Hôpitaux de Lyon, 6 mai 1919.

Etudes eur la conatitution du bacille de la tuberculose. — Signification des granulstions métschromatiques du bacille. (En collaboration avec M. R. Bretton.)

En cours de publication.

TABLE ANALYTIQUE DES MATIÈRES

DEUXIÈME PARTIE. — Médecine expérimentale et clinique.

TROISIÈME PARTIE. — Médecine expérimentale et comparée.

Lyon. — Imprimerie A. Rey, 4, rue Gentil. — 77935